تأليف د. جَنِفر داودنا

الحاصلة على جائزة نوبل في علوم الكيمياء الحيوية لعام 2020

بالاشتراك مع د. صاموئيل ستيرنبَرك

JENNIFER A. DOUDNA - SAMUEL H. STERNBERG

شرخ في التكوين

تنقيح الجينات والقوة التي لا يمكن تصورها للسيطرة على التطور

A CRACK IN CREATION

GENE EDITING AND THE UNTHINKABLE POWER TO CONTROL EVOLUTION

ترجمة وتقديم:

د. محمد جياد الأزرقي



تأليف: د. جَنِفر داودنا
الحاصلة على جائزة نوبل في علوم الكيمياء الحيوية لعام 2020
بالاشتراك مع د. صاموئيل ستيرِنبَرك
Jennifer A. Doudna - Samuel H. Sternberg

شرخ في التكوين
تنقيح الجينات والقوة التي لا يمكن تصوّرها للسيطرة على التطور

A CRACK IN CREATION
GENE EDITITING AND THE UNTHINKABLE POWER TO CONTROL EVOLUTION

تأليف: د. جَنِفر داودنا
الحاصلة على جائزة نوبل في علوم الكيمياء الحيوية لعام 2020
بالاشتراك مع د. صاموئيل ستيرِنبَرك
Jennifer A. Doudna - Samuel H. Sternberg

شرخ في التكوين
تنقيح الجينات والقوة التي لا يمكن تصوّرها للسيطرة على التطور

A CRACK IN CREATION
GENE EDITITING AND THE UNTHINKABLE POWER TO CONTROL EVOLUTION

ترجمة وتقديم:
د. محمد جياد الأزرقي

مراجعة وتحرير
مركز التعريب والبرمجة


الدار العربية للعلوم ناشرون ش.م.ل
Arab Scientific Publishers, Inc. S.A.L

يتضمن هذا الكتاب ترجمة الأصل الإنكليزي

A CRACK IN CREATION

حقوق الترجمة العربية مرخّص بها قانونيًا من المؤلفين

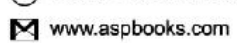
Jennifer A. Doudna and Samuel H. Sternberg, c/o Brockman, Inc., 260 Fifth Avenue, 10th Floor, New York, NY10001, USA

بمقتضى الاتفاق الخطي الموقّع بينه وبين الدار العربية للعلوم ناشرون، ش.م.ل.

الطبعة الأولى: نيسان/أبريل 2021 م - 1442 هـ

ردمك 978-614-02-6657-5





asparabic

الدار العربية للعلوم ناشرون ش.م.ل
Arab Scientific Publishers, Inc. S.A.L

عين التينة، شارع المفتي توفيق خالد، بناية الريم
هاتف: 786233 – 785108 – 785107 (+961-1)
ص.ب: 13-5574 شوران – بيروت 1102-2050 – لبنان
فاكس: 786230 (+961-1) – البريد الإلكتروني: asp@asp.com.lb
الموقع على شبكة الإنترنت: http://www.asp.com.lb

تصميم الغلاف: علي القهوجي

التنضيد وفرز الألوان: أبجد غرافيكس، بيروت - هاتف (+9611) 785107

الطباعة: **مطابع الدار العربية للعلوم**، بيروت - هاتف (+9611) 786233

الإهداء

لوالديّ، دوروثي ومارتن داودنا. (جَنِفَر)

ولوالديّ، سوزَن نِمرچتر وروبرتِ ستَرِنبَرگ (سام)

المحتويات

مقدمة المترجم

بدأت العالمة د. داودنا توطئة الكتاب بالحديث عن حلمها المرعب في مواجهة موجة السونامي، التي اجتاحت شواطئ جزيرة هوائي، حيث وُلدت ونشأت. كان استخدام لفظة "الموجة" استخداما مجازيا عمّا يدور في ذهنها حول التظورات العلمية، التي تحيط بها. "لقد نجح العلماء في جعل عملية تطور الكائنات البدائية تحت السيطرة البشرية بالكامل. من خلال استخدام ادوات التكنولوجيا الحيوية القوية (للعبث) بالحمض النووي داخل خلايا الكائنات الحية." يمكن للعلماء الآن إذن معالجة رموز الجينات وتعديلها بشكل عقلاني. وهي الرموز التي تحّدد كلّ الأنواع على هذا الكوكب، بما في ذلك نوعنا. ويجري ذلك باستخدام أحدث أدوات الهندسة الوراثية واكثرها فعالية CRISPR-Cas9، ويُسمى اختصارا CRISPR. "الجينوم، كائن حيّ بأكمله فيه محتوى الحمض النووي، بما في ذلك جميع جيناته. لقد اصبح الجينوم قابلا للتعديل تقريبا مثل قطعة بسيطة من النصّ،" كما أفادت بذلك.

في حين أنّ التطبيقات على النباتات والحيوانات في كوكب الأرض The Planet’s Flora and Fauna مثيرة، فإنّ تأثير التعديل الجيني على جنسنا البشري يمكن أن يقدّم أعظم الوعود، حسب قولها. ويمكن الإدّعاء أيضا، أنّه أكبر خطر على مستقبل البشرية. ثم تمضي للقول، "ولكن هناك تداعيات عميقة أخرى لتقنية كرِسپَر. إنّها يمكن استخدامها ليس فقط لعلاج الأمراض، التي تصيب البشر والأحياء الأخرى، ولكن ايضا للوقاية منها في المستقبل. إنّ هذه التقنية بسيطة وفعالة للغاية ويمكن للعلماء استغلالها لتعديل السلالة الجرثومية البشرية The Human Germline، أي تدفق

المعلومات الجينية التي تربط الجيل الحالي بالجيل التالي. ولا شكّ في أنّ هذه التكنولوجيا ستكون في يوم ما وفي مكان ما الأداة المستخدمة لتغيير جينومنا البشري وطرقه الوراثية، بمعنى تغيير التركيب الجيني للبشرية الى الأبد."

في السعي إلى حياة أبدية، اختار البعض العلاج الجيني، وهو من المجالات الواعدة في الأبحاث الطبية، سلط الضوء عليه مؤخرا منح جائزة نوبل للكيمياء للفرنسية إيمانويل شارپانتييه والأمريكية جَنِفر داودنا، لتطويرهما "مقصات جزيئية" قادرة على تعديل الجينات البشرية، في إنجاز اعتبر ثوريا في مجال الكيمياء وعلم الوراثة. وهي المرة الأولى التي سمع فيها العالم كلمة "كرِسپَر - كاس". ورغم ما أثارته التقنية من مخاوف وانتقادات، يُسخّر الأثرياء أموالهم في التكنولوجيا التي تقدم وعودا لإطالة أعمار البشر.

سبق للأمريكي خوزيه زينير أن أثار هو الآخر ضجة عام 2017، عندما بث مباشرة محاولة لتعديل جيناته بفضل تقنية كرِسپَر. وهذه الأداة الثورية طوّرت في عام 2012 وتعرف باسم "المقصات الجزيئية" لتبسيط تقنيات تعديل الحمض النووي. وقد استخدِمت بنجاح لمعالجة مرض جيني في الدم هو فقر الدم المنجلي. إلا أنّ السلطات الطبية ووكالة الأدوية والأغذية الأمريكية قد حذرت حينها من استخدام هذه "المقصات" المتوفرة في السوق للاستخدام الفردي. وأوضح كيران موسونورو، الأستاذ في علم الجينات في جامعة پَنسلفَينيا، محذرا بأنّ المقصّات غالبا ما تقصّ قرب الجين المطلوب، وأنّ "الاستخدام سهل جدا في حال كنا لا نهتم بالعواقب." [https://alarab.co.uk/%D8%A3%D8%AF%D8]

هذا وكان العالم الصيني، جيان كوِي قد أعلن في شهر تشرين الثاني من عام 2018 بأنّه استخدم تكنولوجيا تعديل الجينات المعروفة باسم "كريسبر- كاس 9" لتغيير جينات توأم، ممّا أثار رد فعل غاضب في الصين والعالم بشأن أخلاقيات أبحاثه وعمله. وقال العالم إنّ تجربته نجحت في تعديل الحمض النووي لأجنة، بحيث يتم إكسابهم مناعة ضد الإصابة بفايروس

نقص المناعة المكتسبة المعروف بـ"الإيدز". وحسب ما ذكرته شبكة أخبار "شين لانگ" الصينية، وجد فريق بحثي من جامعة كاليفورنيا الأمريكية بلوس أنجلُس، أنّ هناك أدلة جديدة تربط بين الجين الذي حاول العالم الصيني تعطيله وعجز في القدرة على التعلم والذاكرة، حيث يؤدي تعطيل هذا الجين إلى تطوير القدرات الدماغية.

وقال ألكينو جي سيلفا، وهو عالم أعصاب بجامعة كاليفورنيا إنّ "تعطيل الجين له تأثير واضح على الدماغ". ومن خلال إجراء التجارب على الفئران، وجد سيلفا وفريقه البحثي أنّ القضاء على الجين لا يجعل الفأر أكثر ذكاء فحسب، بل يحسن أيضا تعافي الدماغ بعد السكتة الدماغية. وأضاف سيلفا، "باختصار، قد تؤثر هذه الطفرات على الوظيفة المعرفية للتوائم، لكن التأثير الدقيق على الوظيفة المعرفية في الرّضّع المعدّلين جينيا لا يمكن التنبؤ به، ولهذا السبب يجب ألا نقوم بذلك."

أبدت د. داودنا هي أيضا مخاوفها من سوء استعمال التقنية الجديدة حين ذكرت، "استخدم العلماء تقنية كرِسپَر في أجنة القرود لتكوين أوّل قرود معدّلة جينيّا، بدأت أسأل نفسي الى متى سيكون ذلك قبل أن يحاول البعض من العلماء المنشقين أن يفعلوا الشيء ذاته في أجنة البشر. بصفتي عالمة كيمياء حيوية، لم أعمل مطلقا مع عينات حيوانية أو أنسجة بشرية أو مرضى من البشر.... ومع ذلك، كنت هنا اراقب تطوّر تقنية ساعدتُ في تكوينها ويمكن استخدامها بطرق قد تكون جذرية لتحويل جنسنا البشري والعالم الذي نعيش فيه." ثمّ تمضي لطرح أسئلة بالغة الأهمية، "هل من شأن هذا أن يتوسع دون قصد في مجال التفاوتات الإجتماعية أو الجينية، أو الدخول في حركة لتحسين النسل الجديد؟ وما هي التداعيات التي يجب أن نستعدّ لها؟"

هذا وذكرت العالمة داودنا خلال مؤتمر صحفي أقامته لجنة نوبل بعد وقت قصير من إعلان نتيجة منح جائزتها لعام 2020، "إنّ النساء العالمات يستطعن أيضا أن يحققن أثرا بواسطة الأبحاث التي يجرينها." وإذا كانت الطريقة العلاجية الجينية المعروفة تقوم على إدخال جينة طبيعية سليمة في

الخلايا التي تتضمن جينة خاطئة/معابة، على طريقة حصان طروادة، لكي تتولى العمل الذي لا تستطيع الجينة الخاطئة القيام به، فإنّ "تقنية كرِسپَر" ذهبت أبعد من ذلك. فبدلا من إضافة جينة جديدة، يمكن من خلال هذه الأداة تعديل الجينة الموجودة أصلا. وتُعتبَر هذه الأداة سهلة الاستعمال، وقليلة التكلفة، وتتيح للعلماء قصّ الحمض النووي بدقّة في المكان الذي يريدونه، لأهداف منها مثلا التسبب بطفرة جينية أو تصحيحها ومعالجة أمراض نادرة.

ذكّرتنا بأنّها متحمّسة بشكل لا يُصدّق بشأن الوعد بتنقيح الجينات Gene Editing. "إنّ التقدم في تطوير تقنية كرسپر مستمر من خلال البحث بنشاط في كافة المختبرات الأكاديمية وبدء تشغيل شركات التكنولوجيا الحيوية بدعم مالي قدره أكثر من مليار دولارا من قبل المستثمرين الصغار وشركات رأس المال ألإستثمارية. ويقوم بالتحفيز الميداني باحثون أكاديميون وجماعات غير ربحية، ويقدّمون خدمات غير مكلفة وأدوات ذات صلة بكرسپر للعلماء في جميع انحاء العالم لكي يمكن أن يستمرّ البحث دون عوائق."

ثمّ أوضحت العالمة في ختام توطئة الكتاب بأنّ الأمل منه "أن يزيل الغموض عن هذا المجال المثير للعلم ويلهم الآخرين للمشاركة. لقد بدأت فعلا مناقشة عالمية حول تنقيح الجينات. إنّها مناقشة تاريخية لا تقلّ أهميّة عن مناقشة مستقبل عالمنا ذاته. الموجة قادمة، فدعونا نركبها ونجدف معا."

تضمنت بداية الفصل الأول إشارة الى أنّ الجينوم قادر في بعض الحالات أن يصلح الطفرات الضّارة، ولكن هذا نادر الحدوث. غير أنّ العلماء، "قد ادركوا أنّ الطبيعة قدّمت القرائن لنشوء هذه الفكرة، وجعل هذا النوع من التكنولوجيا ممكنا. ومع ذلك، يحتاج الباحثون أوّلا الى فهم الجينوم نفسه وما هي مكوّناته وكيف تمّ بناؤه والأهم، كيف يمكن تعديله وتحويره والتلاعب به."

"بعد المحاولات الأولى للعلاج الجيني في الستينات، أخذ المجال بفضّل ثورة تنطوي على الحمض النووي المؤتلف Recombinant DNA...

إستخدم علماء التكنولوجيا الحيوية الجديدة أدوات وطرق كيميائية حيوية جديدة. طوّر هؤلاء في السبعينات والثمانينات طرقا لقطع ولصق اجزاء من الحمض النووي في الجينوم وعزل تسلسلات جينيّة محددة. مكّنتهم تلك المحاولات من إدراج تحويل الجينات العلاجية الى فايروسات وإزالة الجينات الخطرة بحيث لا تضرّ الفايروسات الخلايا المصابة بعد الآن. حوّل العلماء في الأساس الفايروسات الى (صواريخ حميدة) مصمّمة لتوصيل الجينات العلاجية الى الأهداف المطلوبة."

غير أنّ العالمة داودنا عبّرت عن قناعات أخرى بالقول، "بالنسبة لهذه ولغيرها من العديد من الأمراض الوراثية الأخرى، التي يصعب علاجها، ما يحتاجه الأطباء حقا هو طريقة لإصلاح الجينات المسببة للمشاكل، وليس مجرد استبدالها. إذا تمكنوا من اصلاح الشفرة المعابة، التي تسبّب المشاكل، فأنه يمكن لهؤلاء الأطباء أن يستهدفوا Recessive and Dominant Diseases الأمراض المتنحية والمهيمنة على حدّ سواء، دون التعرّض للقلق بشأن عواقب تضمين الجين Splicing a Gene في المكان الخطأ."

ترى د. داودنا إنّ إمكانات التكنولوجيا لابحاث علم الوراثة محيّرة حقا. لكنّ سمِثيز عرف أنّ إعادة التركيب المتماثل يمكن أن يُستخدم كعلاج. إذا تمكّن العلماء من اجراء استهداف جيني مماثل في خلايا الدم الجذعية لمريض يعاني من فقر الدم المنجلي، سيمكن استبدال جين بِتا گلوبين Beta-globin Gene المتحوّر بالتسلسل الطبيعي والصحي. "قد يكون اكتشافه لا يزال مجرد نهج تجريبي، فقد يتمّ في يوم ما استخدامه في علاج المرض. تمكّن العلماء من تكوين فئران حية عن طريق تغييرات مصمّمة، وتمّ الأعتراف في النهاية بإنجازات العلماء سمِثيز وكپيچي وإيفانز في عام 2007، حين نالوا جائزة نوبل في علم وظائف الأعضاء والطبّ."

على الرغم من آثار الهزّة التي احدثتها في ميدان العلوم، أشارت الأستاذة دَاودنا الى "أنّ مراجعة الجينات وتعديلها ظلت كما كانت عليه في ايامها الأولى، بأنّها أكثر جاذبية للبحوث الأساسيّة، ممّا كانت عليه بالنسبة للتطبيقات العلاجية على الإنسان." بالنسبة لعلماء الوراثة المتخصصين

بالثدييات، الذين يبحثون عن طرق دراسة وظائف الجينات المختلفة، كان استهداف الجينات بمثابة تغيير في تقنية اللعبة. "لكنّ الباحثين الطبيين كانوا حذرين من تطبيق الطريقة على البشر، على الرغم من فعاليتها عندما يتعلق الأمر بالعلاج. وهكذا سقطت إعادة التركيب المتماثل خلال فترة قصيرة وبشكل مثير للشفقة."

ومع ذلك، إعتمدت د. داودنا نموذج استاذها زوستاك في اصلاح الخلايا وبرّرت ذلك بالقول، "اعتمدت عملية الإصلاح هذه على قدرة الكروموزومات للمطابقة عن طريق إعادة التركيب المتماثل، والتي قد تكون السبب في امتلاك نسختين من الكروموزوم وكيف أنّ هذا مفيد لستراتيجية التطوّر. يمكن إصلاح أيّ ضرر يلحق بالكروموزوم المنفرد عن طريق نسخ تسلسل المطابقة اعتمادا على الكروموزوم الثاني."

كان فعلا سقوطا مثيرا للشفقة! كشف تقرير جديد [https://arabic.rt.com/technology/1150899-] نشره كبار خبراء الخصوبة والأخلاق وعلم الأحياء في العالم، أنّ تعديل جينات الأجنة لا يُعد آمنا بالنسبة للبشر بَعدُ. ويُعدّ تحرير الجينات الخطية عملية يجري فيها إزالة الجينات المعيبة أو المريضة أو غير المرغوب فيها، في الجنين أو الحيوانات المنوية أو البويضة، لتغيّيرها أو استبدالها من قبل العلماء. وهذا النظام قوي للغاية والتغييرات التي تمّ إجراؤها ليست دائمة فحسب، بل ستنتقل عبر الأجيال. ومع ذلك، يقول هذا التقرير التاريخي إنه لا يُعرف الكثير عن سلامة أو دقة العملية، حتى تُجرّب على البشر. ويضغط المدافعون عن مراجعة جينوم السلالة البشرية وتعديله من أجل التحقيق في هذا الإجراء، حيث أنّ لديه القدرة على السماح للأطفال المُقدّر لهم أن يرثوا حالات مرضية مهددة للحياة، بأن يولدوا خالين من تلك الأمراض.

كان موضوع مراجعة أجنة الأطفال وتعديلها، في طليعة العلم منذ الإعلان في عام 2018 عن استخدام عالم في الصين لأداة تعديل الجينات القوية، على فتاتين توأم. وحاليا، لا يُسمح بتعديل الحمض النووي لجنين بشري في الولايات المتحدة، وذلك بفضل قرار صدر عام 2017 عن اللجنة

الدولية للأكاديمية الوطنية للعلوم. تمت الموافقة على تجارب الأجنة البشرية في المملكة المتحدة في عام 2016، بشرط عدم زرعها مطلقا لإحداث الحمل ويجب تدميرها بعد أسبوع. ومنذ اختراع Crispr-Cas9 وتطويره منذ نحو 15 عاما، كانت المشكلة السائدة هي عدم فهم مدى أمان الإجراء على المدى الطويل.

سعى الباحثون لمعرفة ما إذا كان الپروتوكول، المشابه بالمقص الجيني، آمنا ويركز على مسألتين رئيسيتين. أوّلا، إذا كانت الجينات المعدلة آمنة عند انتقالها إلى الأجيال القادمة. وثانيا، إذا كان عن طريق إضافة أو مبادلة الجين، يمكن أن تؤدي العملية أيضا إلى حدوث عيوب غير مرغوب فيها. والردّ النهائي الذي قدمه التقرير هو أنّ هذه الأسئلة لا يمكن الإجابة عنها بأمان، وبالتالي لا يمكن الموافقة عليها للاستخدام البشري. نُشِر التقرير من قبل الأكاديمية الوطنية الأمريكية للطب، والأكاديمية الوطنية الأمريكية للعلوم، والجمعية الملكية في المملكة المتحدة. ويقول إنّه لا ينبغي استخدام هذه التقنية لإحداث الحمل حتى يتم إثبات إمكانية إجراء تغيّيرات دقيقة، دون إدخال تغيّيرات غير مرغوب فيها.

ويمكن القول إنّ الحالة الوحيدة التي يجب أن يفكر فيها الأطباء حاليا في هذه العملية، هي الأمراض الخطيرة التي يسببها جين واحد معيب يؤثر بشكل كبير على المرضى، ويسبب الوفاة المبكرة ويجعل من المستحيل على الوالدين إنجاب طفل سليم يرتبط بايولوجيا بهم. ومن أمثلة هذه الأمراض: التليف الكيسي، والپلاسيميا وفقر الدم المنجلي، ومرض تاي ساكس، كما يبيّن التقرير. وتعدّ مخاطر السمنة والسرطان والسكري، على سبيل المثال، سمات متعددة الجينات، والتي يمكن تغييرها باستعمال HHGE، ولكنها ستكون أكثر خطورة بكثير من أمراض الجين الواحد.

ناقش الخبراء الأخلاقيون أيضا منذ فترة طويلة ما إذا كان سيتم إساءة استخدام الأداة، لإنشاء ما يسمى بالأطفال المُصمّمين تبعا لرغبات والديهم. وعلى سبيل المثال، يمكن للوالدين تغيير جينات طفلهما الذي لم يولد بعد، لجعله أطول أو بعضلات أكثر. وقال الرئيس المشارك للجنة، رِچَرد ليفتون،

رئيس جامعة روكفِلر، في مدينة نو يورك، "أيّة استخدامات أولية لـ HHGE يجب أن تستمر بشكل تدريجي وحذر، مع توفر التوازن الأكثر ملاءمة للفوائد والأضرار المحتملة".

أنشأت اللجنة "مسار ترجمة إكلينيكي مسؤول" من تجارب مختلفة غير بشرية، والتي سيتم استخدامها لمعرفة ما إذا كان يجب استخدام التحرير في الأمراض أحادية الجين. ومع ذلك، من غير الممكن تحديد مسارات الترجمة المسؤولة من البحث، إلى التطبيق السريري للاستخدامات المحتملة الأخرى لـ HHGE. وتضيف أنّ الاستخدامات والظروف والاعتبارات تختلف اختلافا كبيرا، وكذلك التطورات التقنية، التي قد تكون ضرورية لجعل الاستخدامات السريرية الإضافية ممكنة.

قالت الرئيسة المشاركة للجنة، كاي دَيفِز، أستاذة علم الوراثة في مركزالدراسات العصبية والعضلية Neuromuscular في جامعة أكسفورد، "إذا تم استخدامها، فمن المهم للغاية أن تُستخدم هذه التقنيات للتدخلات المبررة
طبيا، بناء على إجراءات صارمة لفهم كيف يؤدي العامل الممرض إلى المرض. وهناك حاجة إلى مزيد من البحث في تقنية تحرير الجينوم في الأجنة البشرية، لضمان إمكانية إجراء تغييرات دقيقة دون تأثيرات غير مرغوبة خارج الهدف. وسيكون التعاون الدولي والمناقشة المفتوحة لجميع جوانب تحرير الجينوم ضروريين".

لا يوجد في الوقت الحالي، تشريع عالمي يتحكم في استخدام تحرير الجينات Gene Editing. كما يدعو التقرير إلى تحسينات في هذا الصدد ويريد إنشاء هيئة مستقلة. وسيُكلف هؤلاء الخبراء الرّواد على مستوى العالم، بالتقييم المستمر لحالة الأدلة العلمية ووضع الإرشادات وفقا لذلك. تأسست اللجنة التي أصدرت هذا التقرير، في الوقت الذي كان فيه العالم يعاني من الاكتشافات الصادمة للعالِم هي جيانكوي، في القمة الدولية لعام 2018 حول تحرير الجينوم البشري التي عقدت في هون كونگ. وفي القمة، أعلن ذلك الباحث الصيني أنّ توأمين وُلدتا بعد التحرير الجيني الذي أجراه

على أجنة مبكرة، على الرغم من الاتفاق الواسع في المجتمعات العلمية والسريرية على أنّه من السابق لأوانه وغير مسؤول إجراء تحرير الجينوم البشري الموروث. كان هدف اللجنة هو تحديد المعايير المحدّدة المطلوبة قبل النظر في HHGE، للإستخدام السريري وتجنب تكرار المشاكل.

أثنت العالمة داودنا في ختام فصلها الأوّل بجهود زميلتها د. مَيري جاسِن في مركز سلَون كاترِنگ لأبحاث السرطان في مدينة نو يورك، وبحوثها المتعمقة في الحمض النووي الريبي RNA وخاصّة القسم الذي يقوم بمهام نقل الرسائل الى الپروتينات والذي يُرمز له mRNA ودوره في العلاج الجيني. يبدو أنّ هذا الدور قد توسع خلال عام 2020 ليشمل أيضا تقنية اللقاحات المبتكرة لوباء الكورونا، الذي يُطبِق الآن على العالم برمته، واصبح الآلاف من البشر حول العالم، وأكثرهم في الولايات المتحدة، ضحايا لتفشيه بين السكان. الأنباء المتداولة عن الفعالية العالية، تنصبّ على الاهتمام بالتقنية المبتكرة التي يستند إليها اللقاحان الأمريكيان، "فايزر" و"مودرنا". يعتقد الخبراء أنّها ستكون فاتحة عصر جديد في العلوم اللقاحية لمعالجة كثير من الأمراض المستعصية. ينطلق اللقاحان من مادة المركب الجزيئي (RNA) الذي لم يتمكن العلم حتى الآن من تحديد مصدره، والذي لا حياة للإنسان من دونه. وتقوم مهمة هذه المادة على نسخ رسالة الحياة الموجودة في الحمض النوويDNA وتحويلها إلى المواد الپروتينية التي تدير التنفس والتفكير والحركة. وللتدليل على أهمية هذه المادة يرجح العلماء أنّها كانت بداية الحياة على الأرض منذ نحو 3 مليارات سنة، وعليها تُعقد الآمال اليوم للقضاء على أخطر جائحة عرفها العالم في العصور الحديثة.

معروف أنّ اللقاح ليس سوى محاكاة للإصابة، التي يستهدف معالجتها والقضاء على مسببها. لكنّ اللقاحين المذكورين يستخدمان تقنية أكثر تعقيدا من المعتمدة لتطوير اللقاحات التقليدية التي تستند إلى جرعات فايروسية مخففة أو معقمة لمعالجة أمراض مثل الإنفلونزا أو الحصبة. وهي تقنية تقوم على مساعدة خلايا المريض كي تتولى هي توليد اللقاح الذي يقضي على الفايروس. وتحتوي كلّ جرعة من هذين اللقاحين عشرات المليارات من

جزيئات المركب، محمية ضمن غلاف دهني قطره أصغر 400 مرة من قطر الشعرة. عندما يُحقن اللقاح في عضلة الذراع تتسرب الجزيئات عبر الجهاز الليمفاوي إلى الخلايا العقدية والطحال، حاملة معها وصفة إنتاج مادة الفايروس البروتينية التي تتيح لجهاز المناعة التعرف عليه وتحديد مواصفاته، بما يمكّنها بعد ذلك من القضاء عليه لأشهر أو لسنوات.

ويقول نوربرت باردي، الباحث في جامعة پنسلفَينيا الأمريكية، إنّ لقاحات RNA من شأنها أن تحدث ثورة غير مسبوقة في عالم الطب، وإنّها إذا تأكدت فعاليتها فستكون بداية عصر جديد في الطب البايولوجي يفتح الباب لمعالجة السرطان والإصابات الفايروسية الأخرى. ويشير العلماء بذهول إلى السرعة في تطوير هذه اللقاحات [https://aawsat.com/home/article/2654991]. وهذه السرعة في تطوير هذا النوع من اللقاحات تجعل منها سلاحًا بالغ الفعالية في مواجهة الفايروسات سريعة الانتشار. يضاف إلى ذلك أنّ إنتاج مادة هذا النوع من اللقاحات يتمّ كيميائيا عبر التحميل الإلكتروني للتسلسل الوراثي، ومن دون الحاجة إلى خلايا حية، ما يجعل تكلفتها أقل من تكلفة اللقاحات التقليدية. كما أنّ هذا المركب الجزيئي هو أكثر أمانا من اللقاحات التي تعتمد الحمض النووي قاعدة لتطويرها، إذ ليست معدية بذاتها وغير قادرة على الاندماج في التسلسل الوراثي لخلايا المريض، ما يحول دون حدوث تحولات خطيرة يمكن أن تتوارث من جيل لآخر.

واستنادا الى المصدر أعلاه، يقول إخصائيون يشاركون في تطوير هذا النوع من اللقاحات إنّ التقنية المستخدمة في المختبر سهلة الاستنساخ صناعيا، ومن الممكن إنتاج 10 مليارات جرعة في غضون عام أو اثنين. ويعلق خبراء منظمة الصحة العالمية آمالا كبيرة لمعالجة أمراض كثيرة في المستقبل بفضل تطوير تقنية RNA التي ما زالت بعيدة عن المراحل التي قطعتها التقنيات الوراثية التي تنطلق من المجين (الجينوم البشري). ويُلاحظ أنّ عددًا متزايدًا من المختبرات وشركات التكنولوجيا الحيوية تسعى إلى تطبيق هذه التقنية على أبحاثها وتطويرها، خاصّة أنها تنطوي على مخاطر

أقلّ مقارنة بتقنية تحوير الحمض النووي، التي تؤدي دائمًا إلى تعديلات في "كتاب الحياة."

تجدر الإشارة إلى أنّه في ضوء بداية التلقيح ضد كورونا، يتمّ التعبير عن بعض المخاوف أحيانا. قدمت دراسة أجراها باحثون أمريكيون تفسيرا محتملا لاختبارات تفاعل البوليميراز المتسلسل BCR التي تظهر نتائج إيجابية على نحو متكرر حتى بعد التعافي من عدوى كورونا. ووفقا للدراسة، يمكن في حالات نادرة للغاية أن تندمج نطف صغيرة من التركيب الوراثي (الجينوم) لفايروس كورونا في الجينوم البشري. لذلك فإنّه عند الخضوع لاختبار مسحة BCR يمكن أن يحاكي هذا العدوى، رغم اختفاء الفايروسات من الجسم منذ فترة طويلة، حسبما أفاد العلماء في منشورهم الأولي، والذي لم يتمّ التحقق منه بعد من قبل باحثين مستقلين.

وفي المقابل، أوضح العلماء أنّ هذه النطف لا يمكنها عند الاندماج مع الجينوم البشري أن تشكل فايروسات كاملة تتسبب في إصابة جديدة أو تنتقل إلى آخرين. وصنف خبراء آخرون الدراسة على أنّها مثيرة علميا، ورأوا أنّ الإجراءات المقدمة في الدراسة موثوق بها على نحو مبدئي، إلا أنّهم في الغالب لا يرون أيّة أهمية بايولوجية للمسارات المعروضة. وقال يواخيم دينر من معهد روبرت كوخ الألماني لمكافحة الأمراض في برلين، "لكنّ من المستبعد تماما تحوّر واندماج لقاح الحمض النووي الريبي RNA في الحمض النووي ".DNA[[https://www.alquds.co.uk/%d9%81%d9

في عام 1917، تمّ اكتشاف الفايروسات البكتيرية من قبل طبيب كندي المولد يُدعى فِلِكس ديرَل أثناء وجوده في فرنسا خلال الحرب العالمية الأولى. تمّ تعيين ديرَل للتحقيق في اندلاع الزحار Dysentery وانتشاره بين صفوف رجال سلاح الفرسان هناك. كان عازما على معرفة سبب تعافي بعض المرضى وموت الآخرين، أخذ ديرَل عينات براز رجل مريض واخضعها لتحليل صارم. استعمل أولا منخلا دقيقا لترشيح البراز وإزالة جميع المواد الصلبة، بما في ذلك أيّة بكتريا، في العينات. ثمّ نشر السائل المصفى فوق مستنبتات Dysentery-causing Bacteria

Shigella. صُدِم ديرَل في اليوم التالي، حين اكتشف أنّ عينة البكتريا المعدية في العينات السائلة قد "ذابت مثل السكّر في الماء." لقد اختفت بين عشية وضحاها. والأكثر روعة، أنّه حين هرع الى المستشفى لمتابعة حال المريض، الذي أخذت منه عينة البراز، وجد أنّ وضع الرجل قد تحسّن بشكل ملحوظ. وبتجميع الدلائل معا، خلص صاحبنا الى أنّ الطفيلي، أو ما أسماه بالعاثية أو "آكل البكتريا" يعيش لفترة قصيرة تكفي للمرور عبر الفلتر لتدمير بكتريا الشيگالا *Shigella*. يبدو أنّ هذه العاثية تصيب البكتريا بنفس طريقة النباتات والحيوانات المصابة بالفايروسات. "بعد اكتشاف المضادات الحيوية وتطويرها في ثلاثينات واربعينات القرن الماضي، سرعان ما فقد هذا العلاج الزخم الذي تمتع به، خاصّة في الغرب. قد يكون استخدام العاثيات كعلاج محدودا، لكنّ العاثيات كانت هبة من السماء للبحوث الجينية."

بفضل علم الجينوم، يمكننا الغوص في ماضي الجنس البشري وفهم حياة أسلافنا بشكل أفضل، ومعرفة الأسباب التي جعلتهم يهاجرون من مكان إلى آخر. وفي حوار مع صحيفة Nouvel Observateur الفرنسية، قالت عالمة الأنثروپولوجيا إيفيلين هاير مؤلفة "أوديسة الجينات" L'Odyssee des Genes، "إنّ الحمض النووي يشكّل ذاكرة عالمية للكائنات الحية منذ ظهور الكائنات أحادية الخلية قبل 3.5 مليار عاما، وصولا إلى الإنسان." [https://www.aljazeera.net/news/science/2020/12/27/%D]

في الوقت الذي إتجه فيه فريق آخر الى معالجة الأمراض الوراثية عن طريق تعديل الجينات، أنصب اهتمام فريق آخر، من بينهم الأستاذة جيليَن بانفيلد، التي ادركت أنّ تقنية CRISPR ربّما كانت أسرع المناطق تطورا في الجينوم، بما يتفق مع الوظيفة التي يجب أن تتغيّر أو تتكيّف بسرعة استجابة لشيء واجهته الخلايا في بيئتها. تبعتها د. داودنا بدراسة تقنية كرِسپَر لتكوين المناعة المضادة للفايروسات المسبّبة للأوبئة، التي يعيش عالمنا الحالي ضحية أحدها. **كريسبر** أو **التكرارات العنقودية المتناظرة القصيرة منتظمة التباعد** CRISPR هي نوع تسلسلات DNA توجد في

بدائيات النوى كالبكتيريا والبكتيريا القديمة. توجد فيها فواصل مقتطعة من بقايا الحمض النووي للفايروسات التي سبق أن هاجمت الكائن بدائي النواة. يحتفظ الكائن بدائي النواة بهذه البقايا في حمضه النووي كفواصل حتى يستخدمها لاحقًا في الكشف عن DNA الخاص بتلك الفيروسات في هجماتها اللاحقة، ومن ثم تدميره بمساعدة پروتين Cas9.

كاس9 أو الپروتين المتعلق بكرِسپر -Cas9 or CRISPR associated Protein 9 هو أنزيم قاطع يستخدِم تسلسلات كرِسپر كدليل للتعرف على سلاسل معينة من DNA للكائنات الأخرى، مثل الفايروسات المهاجمة للبكتيريا، ومن ثم قصها. وبالتالي تشكل تسلسلات CRISPR مع پروتين Cas9 آلية دفاع جزيئية مهمة في بدائيات النوى ضد الفيروسات المهاجمة لها. وقد قام الإنسان حديثا بالاستفادة من هذا النظام البكتيري الطبيعي، واستخدامه في التعديل على جينومات الكائنات الحية عن طريق قص أجزاء من حمضها النووي بسهولة، في ما يعرف الآن بتقنية كرِسپر-كاس9 التي تستخدم في مجال واسع من التطبيقات كالأبحاث [%https://ar.wikipedia.org/wiki/%D9%83] العلمية الحيوية والطبية، وتطوير منتجات التقنية الحيوية وعلاج الأمراض.

أمضت الأستاذة داودنا جزء كبيرا من حياتها المهنية وهي تتابع نتائج دراسات مختبرها ودراسات الآخرين عن الدور الحيوي الذي يلعبه CRISPR RNA داخل الجهاز المناعي البكتيري، وهو دور يتمّ أداؤه من خلال الوظائف الأساسية للحمض النووي الريبي نفسه. نظرا لأنّ الحمض النووي الريبي يشبه الحمض النووي من الناحية الكيميائية، فإنّه يمكن أن يكوّن الحلزون المزدوج الخاص به باستخدام تفاعلات الإقتران الأساسية Base-Pairing Interactions. وهي نفي العملية التي تشكّل الحلزون المزدوج الشهير للحمض النووي. في مطابقة RNA يمكن أن تتزاوج الخطوط مع بعضها وتشكّل الحلزون المزدوج RNA- RNA. ولكن يمكن أيضا أن يقترن خيط واحد من الحمض النووي الريبي بخيط واحد مطابق من الحمض النووي وتشكيل حلزون مزدوج من DNA- RNA. "هذا التنوع ومجموعة متنوعة

أخرى من التسلسلات المختلفة الموجودة في CRISPR RNA أعطت العلماء فكرة قيمة مثيرة للإهتمام. لقد ظهر أنّه من الممكن أنّ جزيئات CRISPR RNA يمكن أن تميّز جزيئات كلّ من DNA وRNAمن العاثيات الغازية للهجوم اثناء الإصابة عن طريق الإقتران بأيّ شيء يقابلها، وهكذا يبدأ نوع من الإستجابة المناعية في الخلية."

ثمّ تمضي العالمة داودنا الى الإستنتاج بأنّه إذا ساعد الحمض النووي الريبي في استهداف المادة الوراثية الفايروسية بهذه الطريقة، إذن قد يكون كرِسپَرمماثلا بالفعل لمسار تداخل RNA، "الذي كان يُدرس في مختبري، تماما كما تمّ افتراضه في ذلك البحث المنشور الذي جلب إنتباهي الى ابحاث كرِسپَر في المقام الأوّل!" من خلال تدخل الحمض النووي الريبي تستطيع الخلايا الحيوانية والنباتية تكوين الحلزون المزدوج RNA- RNA لتدمير غزو الفايروسات. وبنفس الطريقة قد تستهدف جزيئات CRISPR RNA جزيئات Phage RNA أثناء الإستجابة المناعية باستخدام الحلزون المزدوج. "لقد كنت مفتونة بالإحتمال ٱلإضافي، وهو أنّه على عكس تداخل RNA، قد تكون جزيئات CRISPR RNA قادرة على التعرف على مطابقة الحمض النووي أيضا. وهذه قوّة من شأنها أن تمكّن نظام الدفاع هذا من مهاجمة جينوم الفايروس على جبهتين."

إختتمت د. داودنا فصلها الثاني بالقول، إنّه قد بدأنا نفهم أنّ تقنية كرِسپَر أكثر تعقيدا ممّا كان يتخيّله أيّ شخص ممكن، بالنسبة للكائنات البسيطة وحيدة الخلية. "في بعض النواحي تمّ اكتشاف ذلك الجزء من الجهاز المناعي البكتيري ووضع البكتريا على قدم المساواة مع البشر من خلال إظهار أنّ كليهما له ردود فعل خلوية معقدة بشكل لا يُصدّق ضدّ العدوى. ماذا عن الآثار التي قد تكون لهذه الدفاعات البكتيرية على جنسنا البشري، لا أحد منّا يعرف ذلك بعد."

يشهد العالم الآن بدايات ثورة هائلة في مجال العلاجات الجينية للعديد من الأمراض الوراثية باستخدام تقنية حيوية جديدة تُعرف بكرِسپَر، استمدها الباحثون من المايكروبات. كرِسپَر هي منظومة استخدمتها البكتيريا عبر

مئات السنين للدفاع عن نفسها ضد هجمات أنواع كثيرة من الفايروسات، تُعرف باسم "بكتريوفاج". كانت بداية هذا الاكتشاف في أواخر الثمانينات من القرن الماضي، حينما لاحظ العلماء تجمعات متكررة [https://arabicpost.net/archive/2016/04/29/%D9%85 من تسلسل الحمض النووي في المادة الوراثية الخاصة ببعض أنواع البكتيريا.

نفهم من الفصل الثالث أنّه في عام 2011 إشتركت د. داودنا مع زميلة تعمل في مختبرها، واسمها رَيچِل هُرَووِتز، في تأسيس شركة اسمها Caribou Biosciences لتسويق پروتينات كاس. تصورتا في ذلك الحين ابداع مجموعات بسيطة يمكن للعلماء أو حتى الأطباء، استخدامها لاكتشاف وجود الحمض النووي الريبي أو الفايروسي في سوائل الجسم. وبهذا ابتعدتا عن العالم الأكاديمي البحت، باتجاه عالم جديد مثير. بعد حصولها على الدكتوراه في الربيع التالي، "اصبحت رَيچِل الرئيس والمدير التنفيذي للشركة، وكنت مستشارة علمية لها. وهو الدور الذي مكّنني من المساهمة في مساعي شركة كاريبو، مع الحفاظ على واجباتي في الحرم الجامعي. في النهاية، اصبحت شركة كاريبو مشهورة بتكنولوجيا اخرى ذات صلة بكرِسپَر، لكنّها أقوى منه بكثير."

خلال الهجوم المنسّق على جينات العاثية، تُنجِز العملية على مرحلتين متميّزتين. الأولى، مرحلة الحمض النووي الريبي لكرِسپَر، الذي تمّ تحميل جزيئاته في مجموعة كبيرة تحتوي على حوالى 10 أو 11 نوعا مختلفا من پروتينات كاس، كما أظهرت بحوث مختبر فان دير أوست. أطلق المختبر على هذه الآلة الجزيئية اسم Cascade (اختصارا لعالم احياء آخر رمز الى "المركّب المرتبط بكرِسپَر للدفاع المضاد للفايروسات"). لقد تصرف هذا المركّب مثل جهاز تعيين المواقع الجغرافية على سطح الأرض GPS، وحدّد بدقة تسلسل الحمض النووي الفايروسي كي يتمّ تدميره. في المرحلة الثانية جرى تحديد موقع تسلسل الحمض النووي المطابق وحدّده إنزيم پروتيني يُسمّى Cas3. وهو نوكلياز آخر فعّال في سلاح الهجوم، ينقضّ لتقطيع الحمض النووي المستهدف.

أظهرت الدراسات التكميلية في مختبر فِرَجينيوس سِكسنيس من جامعة فيلِنيوس في لِتوَنيا، كيف دمّر إنزيم Cas3 الحمض النووي الفايروسي المستهدف بشكل متتال. على عكس النوكليازات الأبسط، لم يقطع كاس3 الحمض النووي مرّة واحدة فقط، بل مزّقه الى مئات القطع. بمجرد تكليف Cascade Cas3 بتعيين موقع تطابق الحمض النووي الريبي لكرِسپَر مع الحمض النووي الفايروسي، يبدأ Cas3 في الهجوم بلا تردد على طول جينوم العاثيات وبمعدل يزيد عن 300 زوجا أساسيا لكلّ واحد منها. ثمّ تفاجأنا د. داودنا بأنّه يوجد أكثر من نوع لمنظومة كرِسپَر، "وجدنا في نفس الوقت أنّ نظام مناعة كرِسپَر كان مشتتا عند التحرّك نحو الهدف، بدلا من أن يكون نظاما مناعيا متماسكا. كان يبدو أنّ هناك العديد من تحركات الأنظمة المختلفة. لقد اندهشنا لرؤية مدى تنوّع تقنية كرِسپَر. في عام 2005 تحدّث باحثون عن 9 انواع مختلفة من اجهزة مناعة كرِسپَر. انخفض العدد بحلول عام 2011 الى 3 أنظمة، ولكن كان يُعتقد أنّه ضمن هذه الأنواع الأساسية، توجد 10 انواع فرعية. وبحلول عام 2015 تغيّر التصنيف مرة أخرى ليشمل فئتين واسعتين، واحدة فيها 6 أنواع والأخرى تضم 19 نوعا فرعيّا."

كانت الدقة الجراحية لإنزيم كاس في بكتريا *S. Thermophilus* مثيرة للإعجاب، حسب قول د. داودنا. "لكنّنا لم نعرف الكثير عن الپروتينات الموجودة في نظام النوع الثاني، كما فعلنا بخصوص الإنزيم في نظام النوع الأوّل. لا شيء من الپروتينات في آلة Cascade، التي درسناها أنا وبلّيك، والتي كانت المسؤول الوحيد عن استهداف الحمض النووي في نظام كرِسپَر الأول لبكتريا *E. Coli* موجودا في نظام النوع الثاني لكرِسپَر الخاص ببكتريا *S. Thermophilus*. وما هو أكثر من ذلك، أنّنا لم نكن متأكّدين من كيفية عمل انزيمات النوع الثاني للحمض النووي الريبي لكرِسپَر في تحديد مكان قطع الحمض النووي الفايروسي."

ما هو الإنزيم الذي كان راس الرمح في نظام النوع الثاني، إن لم يكن Cas3؟ وفي نفس الصدد، ما كان فعل استهداف الحمض النووي في نظام

CRIDPR RNA وما هي الجهات الأخرى، إن وُجدت، ومعرفة كيف ساهمت في الأمر؟ ذكرت العالمة داودنا أنّ أسئلة من هذا القبيل ستسمح لنا فهم كيف حلّت الطبيعة مشكلة هذا التحدّي الجزيئي وتدمير الحمض النووي الفايروسي بطرق متميّزة. كما سيساعدنا طرح هذه الأسئلة ايضا على فهم وربّما التحكّم بنوع جديد قويّ من جهاز المناعة البكتيري، بحسب قولها.

تخبرنا العالمة د. داودنا كيف التقت خلال مؤتمر في پورتوريكو بعالمة فرنسية هي د. إيمانويل شارپِنتَييه. كانت د. شارپِنتَييه متحمّسة لتحديد كيفية عمل نظام النوع الثاني من كرِسپَر في البكتريا المعدية، التي كانت تدرسها *Streptococcus Pyogenes*، وخاصّة قطع الحمض النووي الفايروسي. إنّ بحوثها جنبا الى جنب مع دراسات الجينات سابقا، التي قام بها سِلفَين موينو وفِرَجينيوس سِكسنيس وزملاؤهم، كانت عن تورّط جين واحد على الأقل والأرجح، يُسمّى Csn1. هل فكّرت الأستاذة دودنا في الإنضمام اليها وتطبيق خبرة مختبرها في الكيمياء الحيوية والبايولوجيا الهيكلية للمساعدة في معرفة وظيفة الپروتين المشفّر بواسطة الجين Csn1؟ "بينما كنّا نسير في شارع ضيّق باتجاه المحيط الأزرق المتلألئ، إلتفتت إيمانويل اليّ قائلة، أنا متأكّدة من أنّه من خلال العمل معا يمكننا اكتشاف نشاط Csn1 الغامض. شعرت بقشعريرة جراء الإثارة عندما شرعت أفكّر باحتمالات هذا المشروع."

جنبا الى جانب مع مارتن، كانت تجري اجتماعاتهما مع د. شارپِنتَييه عن طريق التلفون باستخدام تقنية سكايپ Skype حول تجارب Cas9 الخاصّة بهم. كان الإستعداد لتلك المكالمات تحدّيا أكّد الصعوبات اللوجستية لتعاونهم. كانت الأستاذة شارپِنتَييه تعمل في جامعة أوميو في شمال السويد وتوقيتها يسبق 10 ساعات التوقيت في كاليفورنيا. كما أنّ طالب الدكتوراه كرِزستوف چِلنِسكي يدير مشروعها الخصّ بكرِسپَر في مختبرها بجامعة فيَنّا. وفي النهاية اصبح اعضاء الفريق المشترك يتألف من جنسيّات عالمية متنوّعة، شملت استاذة فرنسية تعمل في السويد وطالبا پَولنديّا في النمسا

وطالبا ألمانيا وآخر لمرحلة ما بعد الدكتوراه من جمهورية الچيك واستاذة أمريكية في بِركلي.

بمجرّد أن وجدوا أخيرا الوقت المناسب للجميع بدأوا في رسم المشروع بخطوات عريضة. "الهدف الأول من منظور مختبري كان واضحا الى حدّ ما. كان علينا معرفة كيفية العزل وتنقية پروتين Cas9، وهو شيء كان مختبر إيمانويل لا يمتلكه، وبالتالي غير قادر على القيام به." مع توفر پروتين Cas9 في متناول اليد، أمكنهم إجراء تجارب كيميائية حيوية استهدفت تحديد ما إذا كان هذا الپروتين يتفاعل مع الحمض النووي لكرِسپَر، كما توقعوا، وكيف يمكنه اداء هذه الوظيفة اثناء الإستجابة المناعية المضادة للفايروسات.

أرسل لهم كرِزِستوف، طالب الدراسات العليا، الذي يعمل في مختبر د. شارپِنتَييه في فِيَنّا مادة الكروموزوم الإصطناعية، التي تحتوي على جين Cas9 من بكتريا *S. Pyogenes*. "كما قام مِچي هويَر بالعمل على تنقية الپروتين تحت مراقبة مارتِن الدقيقة. أوّلا، قسّم مِچي الحمض النووي الإصطناعي الى سلالات مختلفة من الإشريكية القولونية، وبعد ذلك بدأ بتغيير ظروف النمو وانواع Nutrient-Rich Broths محاليل المغذيات الغنية واختبر بشكل منهجي العشرات من المعالم المختلفة Different Parameters للعثور على پروتوكول واحد يحقق اعلى مستوى من إنتاج پروتين كاس9، بنفس الطريقة، التي يقوم بها البستاني بفحص التربة والأسمدة المختلفة وتهيئة ظروف النمو المُثلى لزهرة جديدة." بعد ذلك استخدم مِچي الكروماتوگرافيا Chromatography، وهي تقنية مُستعارة من الكيمياء لاختبار طرق مختلفة لفتح الخلايا وفصل پروتين كاس9 عن جميع الپروتينات الخلوية الأخرى. تخبرنا العالمة دَودنا أنّ مِچي اختبر أخيرا ثبات پروتين كاس9 المنقّى. "من خلال النظر الى هذه النتائج، أدركنا أنّنا قد حدّدنا الأجزاء الأساسية من آلة قطع الحمض النووي، وهي الآلية التي سمحت لبكتريا S. Pyogenes وبكتريا S.Thermophilus وأيّ بكتريا اخرى من نفس نوع منظومة كرِسپَر، ليس فقط لاستهداف تسلسلات

محدّدة من الحمض النووي للعاثيات، ولكن أيضا تدميرها. كانت المكوّنات الأساسية لقطع الحمض النووي هي إنزيم Cas9 وCRISPR RNA وtracrRNA."

يمكن برمجة كاس9 بسهولة لتقسيم المواقع المقابلة داخل جينوم الفايروس، ويكون السلاح البكتيري المثالي كصاروخ يبحث عن الفايروسات لكي يمكنه أن يضربها بسرعة وبدقة لا تُصدّق. من الجدير بالذكر أنّ جاء ذلك بحسب ما أعلن عنه گوران هانسُن، أمين عام أكاديمية العلوم السويدية الملكية. أضاف بيان الجائزة،



(Courtesy: Google.com)
العالمتين الأمريكية جَنِفر داودنا والفرنسية إيمانويل شارپنتييه، قد حازتا على جائزة نوبل في الكيمياء لعام 2020 لتطويرهما "طريقة لتنقيح الجينوم". [https://arabicpost.net/%d8%a7%d9%84]

"كان لهذه التكنولوجيا تأثير ثوري على علوم الحياة، وتساهم في علاجات جديدة للسرطان، وقد تحقق حلم علاج الأمراض الوراثية". تنقيح الجينوم هو مجموعة من تقنيات التعديل الجيني تعيد كتابة المادة الوراثية لأيّ كائن حي، وتستهدف علاج العديد من الأمراض كالإيدز والتهاب الكبد الفايروسي والسرطان، وغيرها من الأمراض المستعصية. فيما أحدثت هذه

التقنية تحولات جوهرية في أبحاث الطب الحيوي في السنوات الأخيرة، يأمل الباحثون في استخدامها لتعديل جينات البشر، بغرض القضاء على الأمراض، وإكساب النباتات قوة تحمّل بيئية ومناخية، والتخلص من مسببات الأمراض، حسب الإعلان المشار إليه.

إختتمت العالمة داودنا فصلها الثالث بالقول، "لقد انجزنا المهمة! قمنا خلال وقت قصير ببناء والتحقق من صحة تكنولوجيا جديدة، تستند الى مجموعة الأبحاث، التي أجريت على پروتينات ZFN وTALEN، التي ستكون قادرة على تنقيح الجينوم، أيّ جينوم، ليس فقط لأحد الفايروسات البكتيرية. ومن هذه البكتيرية الخامسة لنظام الأسلحة، قمنا ببناء وسائل لإعادة كتابة رمز الحياة."

لم تطلعنا د. داودنا حتى هذا الفصل من كتابها أنّ عددا من الباحثين الآخرين قد أدّعوا أنّهم قد اكتشفوا منظومة كرِسپَر الدفاعية وتقدّموا بطلبات للجهات الرسمية لتسجيل براءة الإختراع بأسمائهم. ذكر جون كَوِن، المراسل العلمي في مجلة Science، أنّه جرى تعريف آلية كرِسپَر في بادئ الأمر بأنّها "أداة لتنقيح الجينات للأغراض العامة،" اعتمادا على ورقة علمية نشرها العالمان، إرِك سونثيمير ولوچيانو مارَفيني من جامعة نورث وسترن، في مدينة إيفَنستُن، بولاية إلينوي الأمريكية في عام 2008. قام العالمان بتقديم طلب للحصول على براءة بشأن الأداة، لكنّ طلبهما قوبل بالرفض لعدم تمكّنهما من تحويل الأداة إلى أيّ تطبيق عملي [https://www.wipo.int/wipo_magazine/ar/2017/02/article_0005.html].

غير أنّ كرِسپَر كان قد بدأ بالفعل في إحداث ضجّة. في شهر حزيران من 2012، قامت الإستاذة إيمانويل شارپنتييه، عالمة الأحياء الدقيقة الفرنسية، التي كانت تعمل آنذاك في جامعة فيَنّا، وتعمل حاليا في معهد ماكس بلانك لبايولوجيا العدوى، في ألمانيا وايضا في جامعة أوميو، في السويد، بنشر بحث علمي بالاشتراك مع جَنِفر داودنا في جامعة كاليفورنيا، بِركلي، في الولايات المتحدة الأمريكية. أوضح البحث كيف يمكن تحويل

كرِسپَر، بمساعدة إنزيم يُدعى كاس9 Cas9 إلى أداة لتنقيح الجينات. وبصورة أكثر تحديدا، كيف يمكن استخدام كرِسپَر- كاس9 في تقطيع الحمض النووي في أنبوب الاختبار. وقامت العالمتان بإيداع أول طلب للحصول على براءة اختراع لأداة كرِسپَر في شهر مايس من عام 2012.

بعد مرور ستة أشهر، وفي شهر كانون الثاني من عام 2013، أعلن علماء في معهد برَود التابع لمعهد ماسَچوستس للتكنولوجيا(MIT) وجامعة هارفارد، بقيادة فِنگ چانگ أنّهم توصلوا إلى طريقة لتنقيح خلايا الثديات باستخدام كرِسپَر- كاس9، الأمر الذي زاد من حدة الاهتمام بإمكاناته لإنتاج علاجات طبية جديدة وأكثر فعالية. وفي شهر كانون الأوّل من عام 2012، أودع الباحثون في برَود أول طلب للبراءة يتعلق بكرِسپَر، وقاموا بدفع رسوم إجراء معالجة سريعة للطلب. ذكر جون كوِن إنه تمّ إيداع أحد عشر طلبا إضافيا للبراءات لتعزيز ادعائهم بأنّهم أوّل من اخترع نظام كرِسپَر لتنقيح خلايا الثديات. وفي أبريل 2014، منح مكتب الولايات المتحدة للبراءات والعلامات التجارية (USPTO) فريق برَود براءة اختراع بشأن تقنية كرِسپَر. وتسبب منح هذه البراءة لفريق معهد برَود في اندلاع عاصفة قانونية، وصفها الأستاذ جَيك شيركو من كلية الحقوق، بجامعة نيويورك، بأنّها "بكلّ تأكيد منازعة بالغة الضخامة في مجال التكنولوجيا الحيوية بشأن البراءة."
https://www.wipo.int/wipo_magazine/ar/2017/02/article_0005.html].

يبدو جليا أنّ الرهانات جد عالية. فمن يملك الحقوق التجارية أو حقوق الملكية الفكرية في كرِسپَر- كاس9 سيتمكن من تحقيق عوائد مالية هائلة، كما سيكون له الحق في تقرير من الذي يستخدمها. يمتلك كلّ من الباحثين الرواد والمؤسسات التي يعملون بها، حصصا وأسهما في مجموعة الشركات الناشئة التي اجتذبت ملايين الدولارات للاستثمار في ترجمة منظومة كرِسپَر- كاس9 إلى علاجات جديدة لطائفة واسعة من الأمراض الوراثية. تضم هذه شركات مثل Intellia Therapeutics (جامعة كاليفورنيا،

بِركلي)، وكاريبو للعلومCaribou Sciences (جَنِفر داودنا)، وCRISPR Therapeutics، وERS Genomics (إيمانويل شارپِنتييه)، وEditas Medicine (معهد برَود في MIT وهارفرد).

بتاريخ 12 شباط من عام 2017، أصدر المجلس قراره، الذي نصّ على أنّ براءات الاختراع التي منحها مكتب الولايات المتحدة لمعهد برَود لاستخدام نظام كرِسپَر- كاس9 في تنقيح خلايا الثدييات (جينومات حقيقية النواة) لا تتعارض ولا تتداخل مع مطالبات البراءات التي قدمها فريق جامعة كاليفورنيا في بِركلي لاستخدام النظام في أيّة بيئة. وهكذا، رأى المجلس أنّ مطالبات چانگ بالبراءة لا تتسم بالبداهة في ضوء المعلومات الواردة في طلب جامعة كاليفورنيا في بِركلي للحصول على البراءة. ويعني قرار المجلس أنّ بإمكان معهد برَود الاحتفاظ ببراءات الاختراع التي تدعي استخدام أساليب تقنية كرِسپَر- كاس9 في تنقيح خلايا ثدييات (حقيقية النواة). ويعني أيضا أنّه يمكن لجامعة كاليفورنيا في بِركلي أن تُبقي على طلب البراءات، الذي يدعي استخدام كرِسپَر- كاس9 مع أيّة خلايا. ومع أنّ هذا الحكم قد يكون جيدا للمؤسستين، فإنه ينبئ عن "قدر هائل من عدم التيقن"، في دوائر الأعمال التجارية في مجال التكنولوجيا الحيوية التي تنتابها الحيرة بشأن ما إذا كان يتعين عليها الحصول على تراخيص من كلتي الجامعتين.

إنّ نظام تنقيح الجينات كرِسپَر- كاس9 يتسم بالقدرة على "تغيير الطريقة التي يقوم بها الباحثون في مجال علوم الحياة بتنقيح وهندسة الحمض النووي لأيّ شيء حي تقريبا على وجه الأرض،" كما يوضح الأستاذ جَيك شيركو
[www.nature.com/nbt/journal/v35/n1/abs/nbt.3756.html].
ذكر أنّ هذه التقنية تُعِد بفهم أعمق لطريقة عمل الجينات في الخلايا، وتطوير علاجات ومعالجات طبية جديدة وأكثر فعالية لمجموعة من الأمراض المدمرة. ومن المؤمل أنّه سيمكن، من خلال إزالة الاختلالات الوظيفية المتضمنة في متواليات الحمض النووي، ليس من علاج هذه الأمراض

فحسب، وإنّما التأكد من عدم توريث هذه الحالات إلى الأجيال القادمة. فضلا عن أنّ تطبيق هذه التقنية في مجالات الزراعة والصناعة يَعِد أيضا بتنمية نباتات وحيوانات أكثر قوة وأكثر مقاومة للأمراض. وبالتالي فإنّ المنافع الاجتماعية التي يمكن أن تنجم عن تطبيقات كرِسپَر- كاس9 هائلة.

تجدر الإشارة إلى أنّ الباحثين في جميع أنحاء العالم يستخدمون بالفعل منظومة كرِسپَر- كاس9 لتنقيح الجينوم، بما في ذلك تنقيح الفطر الصالح للأكل، والذرة، والفئران، والقرود، وحتى الأجنة البشرية. وفي حزيران من عام 2016، وافقت المعاهد الوطنية للصحة الأمريكية على أوّل تجارب سريرية على السرطان باستخدام كرِسپَر- كاس9. وفي شهر ايلول من عام 2016، وافقت هيئة الإخصاب والأجنة البشرية البريطانية (HFEA) على استخدامه بشكل دائم لتنقيح الحمض النووي في الأجنة البشرية.

أشارت الأستاذة داودنا في مطلع الفصل الرابع من الكتاب الى، "في بضع خطوات بسيطة وروتينية، إخترت أنا ومارتن بشكل اعتباطي Arbitrary تسلسل DNA داخل جينوم بشري مكوّن من 3.2 مليار حرفا، وصمّمنا نسخة من كرِسپَر لتعديله. راقبنا الجزيئات وهي تقوم بعملها الآلي متبعة برمجتنا الجديدة، وكلّ ذلك داخل الخلايا البشرية الحية. وعن طريق هذا النجاح، اثبتنا صحة تقنيتنا الجديدة ووفرنا للعلماء قدرة رائعة على اعادة كتابة رمز الحياة Code of Life بدقة جراحية وبساطة مذهلة. فيما شعرت به في أيّ وقت من الأوقات على الإطلاق، كان كرِسپَر قد استطاع بالفعل استيعاب ما يقرب من 20 عاما من البحث والتطوير في تقنيات تنقيح الجينات."

تخبرنا د. داودنا أنّها سافرت الى بوسطن وكان الغرض في الحقيقة من زيارتها الى كَيمبرِج، "كان حلمنا هو الإستفادة من تقنية كرِسپَر لمعالجة الأمراض الوراثية بطريقة لم تكن ممكنة من قبل." في سياق الإجتماعات التي جرت خلال صيف وخريف عام 2013، اصبح الفريق المؤسس لشركة إفتراضية يضمّها واربعة علماء آخرين من جامعة هارفرد ومعهد التكنولوجيا في ماسَچوست. وهم، جورج چَرچ وكيث يونگ ودَيفِد لو وفِنگ زانگ." كما

ذكرت أنّه في شهر تشرين الثاني من عام 2013 تأسّست شركة Editas Medicine بتمويل قدره 43 مليون دولارا من 3 شركات استثمارية. بعد نصف عام فقط، شاركت إيمانويل في تأسيس شركة اخرى باسم CRISPR Therapeutics برأسمال أولي قدره 25 مليون دولارا. وفي نفس الشهر من عام 2014 اطلقت شركة ثالثة باسم Intellia Therapeutics برأسمال قدره 15 مليونا من نفس الشركات الإستثمارية. "في نهاية عام 2015 جمعت هذه الشركات الثلاث أكثر من نصف مليون دولارا للبحث وتطوير العلاجات لاستهداف العديد من الإضطرابات، بما فيها التلف الكيسي Cystic Fibrosis وامراض الخلايا المنجلية Sickle Cell والحثل العضلي الدوچيني Muscular Dystrophy Duchenne والشكل الخلقي مثل نوع من العمى Congenital Form of Blindness. كلّ ذلك باستخدام تقنية كرِسپَر التي طوّرتها ووصفتها أنا وزميلتي إيمانويل لأوّل مرّة."

ذكرت أيضا، "غالبا ما تبدو مثل هذه التطبيقات في هندسة الجينومات التي أتاحها كرِسپَر محدودة فقط من خلال خيالنا الجماعي. في ضوء هذا التنوّع المذهل، اعتقد أنّني واثقة من القول بأنّ كرِسپَر سيصبح أداة اختيار لكافة علماء الأحياء، بغض النظر عن مجالات تخصّصهم الدقيق." كما عبّرت عن بهجتها لرؤية كلّ هذه التقنيات ذات الإحتمالات المذهلة تؤتي ثمارها من خلال جهود بضع عشرات من العلماء فقط في البداية، ومن ثمّ المئات والآلاف ثمّ المزيد والمزيد من الباحثين الذي اعتمدوا ولا يزالون على أدوات كرِسپَر. "كما يعلم أيّ مخترع أو مبتكر الشعور بالرضا عندما يتبنى الآخرون اختراعا جديدا لا مثيل له. التبنّي على نطاق واسع هو ايضا اسرع طريق للتكنولوجيا كي يتم صقلها وإعادة تصوّرها بسرعة."

كشفت الأستاذة العالمة قائمة استخدامات كرِسپَر فذكرت، "إنّ الخلايا البشرية تعرّضت للمزيد من تنقيح الجينات بواسطة كرِسپَر، أكثر من تلك الموجودة في أيّ كائن حيّ آخر."طبّق العلماء تقنية كرِسپَر على خلايا الرئتين لتصحيح الطفرة الجينية المسببة للتليف الكيسي Cystic Fibrosis.

كما إستُعملت التقنية في خلايا الدم لتصحيح الطفرات التي تسبب مرض الخلايا المنجلية Sickle Cell Disease وبتا ثلازيميا Beta-Thalassemia. واستُعملت في خلايا العضلات لتصحيح الطفرات، التي تسبب الحثل العضلي الدوچيني Duchenne Muscular Dystrophy. استخدم العلماء كرِسپَر لتعديل واصلاح الطفرات في الخلايا الجذعية Stem Cells، التي يمكن "إقناعها" Coaxed بعد ذلك للتحوّل الى أيّة خلية أو نوع من الأنسجة في الجسم تقريبا. "كما استخدم العلماء ذات التقنية لتعديل آلاف الجينات في الإنسان، من التي تحمل الخلايا السرطانية في محاولة لاكتشاف أهداف دوائية جديدة وعلاجات مُبتكرة، إنْ كان ذلك ممكنا."

إضافة لأنواع كرِسپَر، التي أتت عليها العالمة في الفصل الثالث، هناك فئة اخرى من تطبيقات كرِسپَر لا تحتوي على أيّ شيء للقيام بتنقيح الجينات. بدلا من استخدام قدرة كرِسپَر على قطع الحمض النووي، يكسر العلماء الأداة حرفيا Literally Break the Tool بشكل متعمّد. يعطلون المقصّ الجزيئي ويمكنهم إدارة الجينوم من بعيد، ليس عن طريق تنقيح الحمض النووي الخاص به بشكل دائم، ولكن بواسطة تغيير الطريقة التي يتمّ بها تفسير الحمض النوي وترجمته والتعبير عنه، تماما مثل الخيوط غير المرئية التي تمنح محرّك الدمى المتحركة Marionettist (المارونيت) سيطرة شبه كاملة على أفعال الدمى وحركاتها. تؤكّد الأستاذة داودنا بالقول، "تسمح هذه النسخة غير المقطوعة من كرِسپَر للعلماء توجيه سلوكيات الخلية ومخرجاتها Behaviors and Outputs of the Cell." وهذا توجّه جديد في هندسة الجينات.

إتّخذ هذا التوجه الجديد المذكور شكلا آخر حين طوّر علماء في العاصمة الصينية پكين علاجا جينيا جديدا يمكنه إبطال بعض تأثيرات الشيخوخة في الفئران وإطالة عمرها. وهي النتائج التي قد تسهم يومًا ما في علاج مماثل للبشر من أجل تأخير الشيخوخة، وفق ما ذكرته رويترز، الأربعاء 20 كانون الثاني 2021. تتضمن الطريقة، التي وردت بالتفصيل في بحث نشرته دورية "جورنال ساينس ترانسليشن ميديسن"، عن تعطيل

[https://arabicpost.net/%d9%85%d9%86] جين يسمى كات7، الذي اكتشف العلماء أنّه مساهم رئيسي في شيخوخة الخلايا.

قالت المشرفة المشاركة على المشروع الذي يهدف لدراسة إمكانية تأخير الشيخوخة الأستاذة چو جينگ المتخصصة في **طب الشيخوخة والطب التجديدي** من معهد علم الحيوان في الأكاديمية الصينية للعلوم، "إنّ العلاج المحدد الذي استخدموه والنتائج كانت الأولى من نوعها على مستوى العالم." ثمّ أضافت، "تُظهر هذه الفئران بعد فترة من ستة إلى ثمانية أشهر تحسنًا عامًا في المظهر وقوة التشبث والأهم من ذلك امتداد عمرها بنحو 25%"."

استخدم فريق علماء الأحياء التابع للأكاديمية الصينية طريقة لفحص آلاف الجينات بحثًا عن تلك التي تعد محركات قوية على نحو خاص لشيخوخة الخلايا، وهو المصطلح المستخدم لوصف هذه الحالة. كما قالت الأستاذة چو إنّهم حددوا 100 جينا من بين نحو 10 آلاف، وكان كات7 هو الأكثر فاعلية في المساهمة في الشيخوخة في الخلايا. هذا الجين هو واحد من عشرات الآلاف من الجينات الموجودة في خلايا الثدييات. وقام الباحثون بتثبيطه في كبد الفئران باستخدام طريقة تسمى الناقل الفيروسي البطيء. على الرغم من ذلك فإنّ الطريقة لا تزال بعيدة عن الاستعداد للتجارب البشرية وفقًا لما ذكرته چو، التي أضافت، "في النهاية نأمل أن نتمكن من إيجاد طريقة لتأخير الشيخوخة ولو بنسبة ضئيلة جدًا.. في المستقبل".

بينما تهتم الدراسات غالبا ببحث أعراض وتأثيرات التقدم في العمر عند المسنين، ركز باحثون أمريكيون على **دراسة العمر البيولوجي** لمجموعة كبيرة من الأشخاص في الفئات العمرية المختلفة. اعتمدت الدراسة التي نشرتها دورية Proceedingsالعلمية، على فحص الحالة الصحية والنفسية بشكل منتظم لـ 1937 شخصًا في إحدى مدن نيوزيلندا منذ ولادتهم وحتى بلوغهم سنّ 38 عامًا. طور الباحثون آلية لقياس سرعة العجز في أعضاء الجسم المختلفة من الكلى والرئة والكبد وجهاز المناعة، كما ركّزوا على

التغيرات في معدل الكولِسترول وصحة الأسنان ووضع شرايين الدم خلف العين، التي تعد مؤشرًا على حالة الشرايين الدموية في المخ.

بناءً على هذه المعايير قام الباحثون بتحديد العمر البايولوجي للخاضعين للتجربة والذي تراوح بين 28 و61 عامًا. قال المشرف على الدراسة، دان بيلسكي من جامعة دِوك الأمريكية، "علينا البدء في دراسة التقدم في العمر عند الشباب، إذا كانت لدينا رغبة في الحدّ من الأمراض المرتبطة بالعمر". خلصت النتيجة إلى أنّ معظم المشاركين في الدراسة تقدم عمرهم البايولوجي مرة كلّ سنة، في حين أنّ البعض كان يكبر بمعدل 3 سنوات بايولوجية في كلّ عام زمني. ولاحظ الباحثون أنّ سرعة التقدم في العمر البايولوجي تزيد لدى الأشخاص الذين تتجاوز سنهم 38 عامًا. كما أظهرت اختبارات قياس نسبة الذكاء تراجعًا لدى هذه الفئة، وهو ما يشير إلى مخاطر الإصابة بالزهايمر والسكتات الدماغية. واعتمد الباحثون في تحديد العمر البايولوجي أيضًا على أقوال الخاضعين للدراسة أنفسهم حول معاناتهم من صعود الدرج مثلًا أو شعورهم بتغير في صحتهم العامة. وأوضح مشرف الدراسة بيلكسي أنّ آثار التقدم في العمر بدأت في الظهور منذ سن 26.

يأمل الباحثون الأمَريكيون أن تؤدي هذه الدراسة إلى إدراك أبعاد عملية التقدم في العمر بشكل مجمل، كبديل لعلاج كلّ مرض مرتبط بالتقدم في السنّ بشكل منفصل. في هذا الصدد قال بيلسكي، "تزيد مخاطر تعرضنا لأمراض مختلفة كلما تقدم بنا العمر... يجب أن يكون التقدم في العمر نفسه هو هدف بحثنا، حتى نتمكن من الحيلولة دون وقوع العديد من الأمراض في نفس الوقت".

وفي أوروبا استطاع باحثون ألمان إعادة الحركة والقدرة على المشي لفئران مشلولة كانت أصيبت في الحبل الشوكي لها، في خطوة تفتح الأمل لآلاف البشر حول العالم. تمكن الباحثون من إعادة إنشاء الرابط العصبي باستخدام پروتين معين تمّ حقنه في الدماغ [https://arabicpost.net/%d8%a3%d8%ae]. جدير بالذكر أنّ فكرة

إعادة الرابط العصبي بعد تمزقه، والذي يعدّ غير قابل للإصلاح في الثدييات، كانت موجودة حتى قبل هذه التجربة الواعدة. الإصابات التي تتسبب في تمزق الحبل الشوكي عند البشر، غالبًا ما تكون ناجمة عن الرياضة أو حوادث المرور، تجعلهم مشلولين، بلا إمكانية على الإطلاق في الشفاء. السبب في هذا هو أنّ الألياف العصبية عند البشر، والثدييات عمومًا، غير قادرة على النمو مرة أخرى. وبالتالي، لم يتمكن العلم حتى الآن من توفير طريقة لإصلاح الضرر وعكس هذا النوع من الحالات.

لكن يبدو أنّ الباحثين الألمان في مدينة بوخوم في مقاطعة رور الألمانية، كان لهم رأي آخر بعد أن تمكنوا من تحفيز الخلايا العصبية للفئران المشلولة على التجدّد باستخدام بروتين مصمم خصيصًا لهذا الغرض يسمى Hyper-Interleukin-6. وهو بروتين ينتج عبر الهندسة الوراثية ويتم توصيله لدماغ الفئران من خلال فيروسات معينة يمكنها إنتاجه بعد التلاعب في حمضها النووي. بعد دخول الفايروسات داخل الخلايا البشرية، تستطيع إجبار هذه الخلايا على إنتاج بروتين Hyper-Interleukin-6 بنفسها. يتمّ بعد ذلك توزيع البروتين عبر محاور عصبية متفرعة إلى أجزاء بعيدة يصعب الوصول إليها من الجهاز العصبي المركزي، والتي تعتبر ضرورية للحركة، حيث يؤدي ذلك إلى تجدّدها.

وقال رئيس الفريق البحثي ديتمار فِشر، في حواره مع وكالة رويترز، إنّ الشيء المميّز في دراستهم هو أنّ البروتين لا يستخدم فقط لتحفيز الخلايا العصبية التي تنتجها بنفسها، ولكن يتم نقله (عبر الدماغ) أيضًا". بهذه الطريقة، وبتدخل بسيط نسبيًا، يقوم الباحثون بتحفيز عدد كبير جدًا من الأعصاب على التجدّد، وهذا هو السبب في النهاية وراء قدرة الفئران على الحركة والمشي مرة أخرى بعد أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع من تلقيها العلاج." الخطوة القادمة للفريق البحثي لن تكون دراسة وتجربة البروتين على البشر. سيأتي هذا الأمر في مرحلة لاحقة. الآن سيكون على الباحثين رؤية ما إذا كانت طريقتهم هذه ستعمل على الثدييات الأكبر حجما. هذا يعني تجربتها على الخنازير أو الكلاب أو الرئيسيات مثل الشمبانزي والقرود. ثم

إذا نجح هناك، فسيتعين على الباحثين التأكد من أنّ العلاج آمن للبشر أيضًا. لكن هذا بالتأكيد سيستغرق بعض الوقت، حسب تصريح رئيس الفريق.

إختتمت د. داودنا الفصل الرابع بالقول، "كان الإنفجار المذهل المفاجئ للبحث في تقنية كرِسپَر نتيجة جزئية لقدراته المتنوعة كما هو نتيجة لمداه المذهل. لقد توسّعت مجموعة أدوات كرِسپَر لحدّ أنّه لم يعد هناك حرف من الحمض النووي في الجينوم ولا الجين أو مجموعة جينات بعيدة المنال.... إنّ استغلال هذه القوة في البشر يعد بإعادة تشكيل علاج السرطان والأمراض الوراثية. وتطبيقاته على النباتات والحيوانات ستوفر فرصا لتحسين انتاج الغذاء والقضاء على بعض مسبّبات الأمراض، وحتى إحياء الأنواع المنقرضة." (كانت هذه المواضيع جميعا محور كتاب العالم الرائد د. جورج چرچ بعنوان "إعادة التكوين" الذي ترجمناه ونشرته هذه الدار.) ثمّ أضافت، "في الجزء الثاني من هذا الكتاب، سأستكشف بعض المعضلات، التي نشأت نتيجة لثورة كرِسپَر، بالإضافة الى ما لا يُصدّق من الفرص الخيّرة، التي نتجت عنها. إنّ موازنة الأخطار متأصّلة في تقنية كرِسپَر ضدّ مسؤولية استخدام هذه القوة لغير صالح البشرية وكوكبنا، وستكون بمثابة اختبار آخر لا مثيل له. ومع ذلك يجب علينا اجتياز هذه المحنة، بالنظر الى مخاطرها. ببساطة ليس لدينا بديل."

خصصت العالمة داودا الفصل الخامس، وهو أطول فصل في الكتاب، لاستعراض تطبيقات كرِسپَر حول العالم في عالمي النبات والحيوان، وحتى في عالم البشر. "بدأ بعض الباحثين بالتخيّل حول تعديل جين الميوستاتِن في الأفراد العاديين لإطلاق قوّة خارقة محسنة. على الرغم من اعتقادي بتداعيات هذا النوع من تنقيح الجينات غير ضروري عند البشر، فهو في الحقيقة أمر مقلق." ولها الحقّ أن تقلق، لأنّه وفقا لتقارير صادرة عن أجهزة الاستخبارات الأمريكية، أجرت الصين تجارب بشرية على عناصر من جيش التحرير الشعبي سعيا منها لتحقيق طموح يتمثل في تطوير جنود بقدرات بايولوجية معزّزة. وعلى الرغم من أنّ الخبر يبدو للوهلة الأولى محض خيال علمي، إلا أنّ التقنيات الحديثة، القادرة على زيادة قوة جسم الإنسان

والمقترنة بالتطورات السريعة لتنقيح الجينوم، يمكن أن تولد فجر بشر يمتلكون قوى خارقة. ولا تقف الولايات المتحدة موقف المتفرج مما يحدث في الصين [https://alarab.co.uk/%D8%A7%D9%84]. يبحث البنتاگون الآن في مجموعة من التقنيات، مثل التحصين ضد الألم، والتخاطر، والهياكل الخارجية، والروبوتات القابلة للإرتداء، لتحسين فعالية جنودهم.

هذا وكان الجيش الأمريكي قد أعلن عن برنامج لتطوير تقنية قراءة الأفكار في ساحة المعركة، ونجح بحث جديد مموّل من قبل مكتب أبحاث الجيش الأمريكي في فصل إشارات الدماغ التي تؤثر على الفعل أو السلوك عن الإشارات التي لا تؤثر. يُعدّ البحث الجديد جزء من خطط علم الأعصاب الأوسع للجيش الأمريكي، والتي قد تؤدي في النهاية إلى تواصل الجنود عبر موجات الدماغ. والتزم مكتب أبحاث الجيش الأمريكي ARO بإنفاق 6.25 مليون دولارا على مشروع إشارات الدماغ على مدى السنوات الخمس المقبلة، وفق ما جاء في المصدر المذكور.

ومع ذلك، فإنّ المبادرة الجديدة تسلط الضوء على الطرق التي يمكن للتقنيات الجديدة، مثل واجهات الدماغ والكومپيوتر، أن تحدث من خلالها ثورة حقيقية في الطريقة التي نتواصل بها. ويؤكد علماء الأعصاب في المركز الأمريكي أنّهم تعلموا فكّ تشفير وفصل الإشارات العصبية التي توجه السلوك. وهي خطوة مهمة نحو فهم كيفية فكّ رموز نشاط الدماغ المعقد. وقال مدير البرنامج إنّ الهدف هو أن يتمكن الكومپيوتر في النهاية من تحقيق اتصال مزدوج كامل مع الدماغ. [https://alarab.co.uk/%D8%A7%D9%84]

تستثمر الدول الكبرى أموالا ضخمة في تطوير تقنيات تعزز من قوة الجنود. وأنفقت الصين، التي تعد قواتها المسلحة الأكبر في العالم، هذا العام وحده، أكثر من 178 مليار دولارا على ميزانية الدفاع، كما افادت بعض تقارير الصحف. ولكن، على الرغم من أنّ فكرة الاستحواذ على قوى خارقة تبدو مثيرة للغاية، إلا أنّ هناك بعض المخاوف الواقعية والأسئلة الأخلاقية التي يجب طرحها. مثل، هل يجب علينا أن نسمح بامتلاك القوة الخارقة

والخلود إن استطعنا ذلك؟ إنّ فكرة إنشاء جندي خارق رائعة، بقدر ما هي مرعبة من الناحية الأخلاقية. ورغم أنّ الكثير مما يحدث لا يزال افتراضيا، إلا أنّ فجر الجندي الخارق قادم لا مفر منه.

كما تطرقت العالمة داودنا الى صناعة اللقاحات، التي لها علاقة بواقعنا الحالي اليوم والعالم يعيش رعب الكورونا. تشير أخبار لقاحات الحمض النووي الريبوزي mRNA من بايونتك BioNTech ومودرنا Moderna إلى أنّ التقنية ذاتها قد تساعد في القضاء على العديد من الأمراض الأخرى المستعصية، بما في ذلك السرطان، الذي يقتل الملايين من البشر. في تقرير نشره موقع بلومبَيرگ الأمريكي، أوضح أندرياس كلوث أنّ أهم اللقاحات الواعدة لفايروس كورونا تستخدم تقنية "الحمض النووي الريبي- المرسال" وأحدها تصنعه الشركة الألمانية بايونتك بالشراكة مع نظيرتها الأمريكية فايزر Pfizer، والآخر من الشركة الأمريكية مودرنا، بينما لا يزال لقاح شركة كيورفاكCureVac الألمانية قيد التطوير.

عادة ما تكون اللقاحات مصنوعة من فايروسات معطلة أو ضعيفة، يؤدي حقنها في الجسم إلى تحفيز استجابة مناعية من شأنها وقايته من مسببات الأمراض الحية لاحقا. لكنّ عملية تطوير هذا النوع من اللقاحات يتطلب العديد من المواد الكيميائية والمزارع الخلوية، التي يستغرق إنتاجها وقتا، ويزيد احتمال حدوث تلوث فيها. في المقابل، لا ينطوي صنع لقاحات الحمض النووي الريبوزي على مثل هذه المشاكل، حيث تعمل هذه الجرعات على إرشاد الجسم لصنع الأجسام المضادة بنفسه، ثم يحتفظ الجهاز المناعي بهذه المضادات، ويستعد لليوم الذي ستظهر فيه الپروتينات المرتبطة بفايروس كورونا. بناء على ذلك، تعلق الآمال على الحمض النووي الريبوزي لشفاء أمراض أخرى، حيث أنّ بإمكانه توجيه خلايانا لصنع أيّ پروتين نريده، ويتضمن ذلك مضادات العديد من الأمراض الأخرى إلى جانب فايروس كورونا.

في وظيفته اليومية، يأخذ الحمض النووي الريبوزي المرسال التعليمات من الحمض النووي في نواة الخلية، حيث تنسخ امتدادات الجينوم،

ثم يحملها الرنا المرسال إلى السايتوپلازم، كي تستخدم مصانع خلوية صغيرة تسمى "الريبوزومات" المعلومات لإنتاج الپروتينات. إختصرت شركتا بايونتك ومودرنا هذه العملية عن طريق تخطي العمليات القائمة في النواة. وبدلا من ذلك، قامتا بتحديد نوع الپروتين الذي يجب إنتاجه، ثم النظر في تسلسل الأحماض الأمينية التي تصنع هذا الپروتين. ومن ذلك، تُستمد التعليمات الدقيقة التي يجب أن يعطيها الرنا المرسال. يمكن أن تكون هذه العملية سريعة نسبيا، ولهذا استغرق صنع لقاحات كورونا فترة قياسية تقلّ عن عام واحد، كما أنّها آمنة وراثيا، فلا يمكن للرنا المرسال العودة إلى النواة وإدخال جينات في حمضنا النووي بشكل عرضي.

وأفاد الكاتب أندرياس كلوث بأنّ الباحثين منذ السبعينيات ارتأوا استخدام هذه التقنية لمحاربة جميع أنواع الأمراض، ولكن كانت هناك حاجة لمبالغ ضخمة والكثير من الوقت والجهد. وبعد مضي عقد من الحماس الأكاديمي، فقد الرنا المرسال شعبيته في التسعينيات، حيث ظهرت عقبة رئيسة تمثلت في أنّ حقن الرنا المرسال في الحيوانات غالبا ما تسبب بحدوث التهاب مميت. ثم جاءت كاتالين كاريكو، وهي عالمة مجرية هاجرت إلى الولايات المتحدة في ثمانينات القرن الماضي، وكرّست حياتها المهنية بأكملها لأبحاث الرنا المرسال وتحقيق إنجاز مهم للغاية. في العقد الأول من القرن 21، أدركت هي وشريكها في البحث أنّ استبدال اليوريدينUridine، أحد أحرف الرنا المرسال، يمنع الالتهابات بدون المساس بالشفرة، ولذلك بقيت الفئران المحقونة على قيد الحياة. اطلع عالم من جامعة ستانفرد يدعى ديريك رَوسي، والذي شارك لاحقا في تأسيس شركة مودرنا، على دراستها، وعرضها على اثنين من أطباء الأورام، الزوجين أوگور شاهين وأوزليم تورچي، اللذين شاركا في تأسيس بايونتك. قام الزوجان بترخيص تقنية كاريكو وقاما بتوظيفها، حيث كان هدفهما الرئيس علاج السرطان منذ البداية.

أدرك شاهين وتورچي أنّ أفضل طريقة لمحاربة السرطان هي علاج كلّ ورم على أنّه فريد من نوعه وراثيا، وتدريب أجهزة المناعة للأفراد ضد الهجمات

المحدّدة، وتلك وظيفة مثالية للرنا المرسالmRNA. خلص الكاتب أندرياس كلوث إلى أنّ جائحة كوفِد-19 كانت السبب في إثبات مكانة الحمض النووي الريبوزي المرسال، والمساهمة في حصوله على القدر الكافي من الاستثمارات والاهتمام والنشاط في مجال الأبحاث الطبية أخيرا. [https://www.aljazeera.net/news/healthmedicine/2021/1/13/%D9]

بعد أن تطنب في الحديث عن استخداما ت كرِسپَر في تعديل جينات عدد من النباتات والحيوانات لأغراض متنوعة، إنتقلت العالمة داودنا للقول، "باعتباري رئيسة تنفيذية لشركة بارزة في هذا المجال، فإنّ الهدف هو توفير (إمداد غير محدود من الأعضاء القابلة للزرع)، وهي اعضاء يمكن انتاجها حسب الطلب." ثم استدركت لتخبرنا بأنّه لا يزال الوقت مبكّرا على هذا الجهد، ولكن تمّ تجاوز السجلات بالفعل حول استخدام الخنازير، التي تمّ اضفاء الطابع الإنساني عليها من خلال الهندسة الوراثية. "استمرت كليتا خنزيرمزروعة في جسم قرد البابون العمل لمدة 6 أشهر. كما استمر قلب خنزير مزروع في جسم قرد من نفس الفصيلة في العمل لمدة 30 شهرا. لقد تمّ تخصيص عشرات الملايين من الدولارات لبحوث المستقبل، وحدّدت شركة تُدعى Revivicor بالفعل خططا لتربية 1000 خنزيرا سنويا في احدث المرافق الجراحية المزودة بمهابط الطائرات العمودية لتوصيل اعضاء جديدة كلما دعت الحاجة اليها. يبدو أنّها مسألة وقت فقط قبل أن تشقّ عملية زرع الأعضاء طريقها في التجارب السريرية، وحتى تفتح تقنية كرِسپَر بابا جديدا للمرضى، الذين هم في حاجة ماسّة لأعضاء جديدة وأدوية جديدة."

زراعة الأعضاء علاج حديث هدفه تبديل الأعضاء أو الأنسجة المصابة بأعضاء وأجزاء من أعضاء أو أنسجة سليمة. من الممكن أن يتم نقل الطعم transplant من قسم إلى قسم آخر في الجسم، أو من متبرع لإنسان أخر، أو من الحيوانات إلى البشر. عمليات زرع الاعضاء التي يتم القيام بها في يومنا هذا هي، زرع الكلى، الكبد، البنكرياس، الأمعاء، القلب، الرئتين،

النخاع العظمي، خلايا البَنكرياس، الجلد، القرنية والعظام. إنّ زرع الأعضاء عملية معقدة وصعبة جدا، ولكنّها تعتبر أفضل طريقة لعلاج الفشل الوظيفي لعضو معين. العلاج بواسطة الزرع يزيد من فترة بقاء المريض على قيد الحياة، كما يحسن من جودة حياته.

ولكنّ نظام المناعة الموجود في جسم الإنسان ضد العوامل الملوثة والخطيرة يعامل الطعم على أنّه جسم غريب، وخلال فترة زمنية قصيرة يتم تنشيط ردّ الفعل المناعي مما يؤدي إلى رفض الطعم. المناعة المكتسبة ضد الطعم متعلقة بنظام التلاؤم بين الأنسجة المكونة من 400 بروتين مختلفة عن بعضها البعض والتي يتم تمثيلها في الكريات البيضاء. عندما يكون هنالك تلاؤم تام بين العضو المزروع والجسم المستقبل للعضو، كما يحدث في التوائم المتطابقة، يتم استقبال الطعم بشكل ناجح. في الواقع، وبما أنّ النظام متنوع، فإنّ احتمالات التلاؤم بين المتبرع والمستقبل ضئيلة جدا. وهذا النقص بالتلاؤم يسبب تنشيط عمل نظام رفض الزرع ونتيجة لذلك لا ينجح استقبال الطعم. من الممكن التغلب على نظام الرفض عن طريق الاستعمال المتتالي للأدوية المثبطة لجهاز المناعة. هذه الأدوية تقوم بمنع رفض الجسم للطعم وتزيد من احتمال بقاء الطعم على قيد الحياة لفترة أطول.

الأدوية الروتينية التي يتم استعمالها مثل كورتيكوستيرويد Corticosteroid ومثبطات انقسام الكريات البيضاء، مثبطات الكالسينيورين Calcineurin، والأجسام المضادة متعددة النسيلة أثبتت فعاليتها في نجاح عملية الزرع. المشكلة أنّها غير متخصصة فقط بعلاج رفض الطعم، وإنّما تضر أيضا بمناعة الجسم ضد العدوى والأمراض الخبيثة. المضاعفات التلوثية شائعة بشكل خاصّ بعد سنة من القيام بعملية الزرع، والتلوث الأكثر حدوثا من بين هذه التلوثات يسببه الفايروس المضخم للخلايا Cytomegalovirus.

المضادات أحادية النسيلة التي يتم تزويدها للكائنات الحية مع العلاج الروتيني، من شأنها أن تؤدي للتحمل Tolerance، أي عمل العضو المزروع

بشكل سليم حتى من بعد التوقف بشكل نهائي عن تناول الدواء المثبط للنظام المناعي. تعدد الأدوية المعدة لعلاج الرفض يوفر إمكانية ملائمة الدواء لكلّ مريض على حدة والانتقال من پروتوكول علاجي إلى آخر عندما يكون تثبيط الجهاز المناعي غير كافٍ أو عندما تظهر الآثار الجانبية لهذه الادوية [https://www.webteb.com/surgery/treatment/%D8%B2]. يحدث الرفض الحاد جدا مباشرة من بعد الجراحة، عندما يتواجد لدى الجسم المستقبل مضادات منذ الولادة لنوع الدم الخاص بالمتبرع أو مضادات مكتسبة ضد الأنسجة المزروعة. من الممكن منع هذا الرفض الشديد عن طريق القيام بملائمة خلايا اللمفاويات Lymphocytes لدى المتبرع ومصل الدم من المستقبل.

تحدث عملية الرفض الحادة عادة بعد عدة أشهر من الزرع وتتميز بانخفاض أداء العضو المزروع، وأعراض التهابية عامة تمت تسميتها في الماضي بمرض الرفض. على الأمد الطويل تكرر المرض الأولي الذي أصاب العضو الأصلي أو انخفاض تدفق الدم إلى العضو المزروع بسبب انسداد الأوعية الدموية الصغيرة و/أو الرفض المزمن، هي المسببات الأساسية لفقدان الطعم. تتميز جراحة الزرع بتنفيذ إجراءات معينة من أجل الحدّ من فترة انقطاع الدم عن العضو الذي يجب زرعه، وهذه الفترة تبدأ من وقف إمداد الدم إلى العضو، نقله إلى المركز الطبي المتواجد فيه المريض الأكثر ملائمة لاستقبال هذا العضو وحتى موعد وصول هذا العضو للدورة الدموية لدى المريض.

الحفاظ على العضو عن طريق التبريد المراقب وتزويده بالسوائل المعدة خصيصا لمنع تكون وذمة خلوية في هذا العضو ومنع تكون العناصر الحرة في هذا العضو أيضا. يحدّ هذا من الضرر اللاحق بالعضو نتيجة عدم تدفق الدم المؤقت إليه. منذ ذلك الحين تحسنت التقنيات الجراحية، وتم تقصير مدة وجود العضو خارج الجسد وتطورت العلاجات المثبطة للجهاز المناعي، وبالرغم من أنّه بشكل عام ليس هنالك تلاؤم بين الأنسجة بشكل

تام، فإنّ نسبة هذا النوع من الجراحات وخاصة زرع الكلى وصل لنسبة نجاح عالية حتى أصبحت هذه الجراحة تعتبر جراحة روتينية من الناحية الطبية.

بحسب المعتقدات الدينية، فإنّ التبرع بالأعضاء بدافع الرغبة الحرة هي دليل على محبة الغير وحب المساعدة. بالرغم من ذلك، هنالك اعتبارات أخلاقية بسبب وجود مخاطر مع أنّها صغيرة للشخص المتبرع أيضا، وبسبب الضغط الذي يواجهه من المجتمع. الأعضاء مثل القلب أو الكبد التي هنالك حاجة لتدفق الدم إليها بشكل منتظم حتى لحظة استخراجها لأجل الزرع، يتم أخذها من المرضى الذين يعانون من ضرر جذع الدماغ غير القابل للشفاء ولكن قلبهم مازال ينبض بعد.

خلال فترة الثمانينات، تمت الموافقة على القرار بأنّه إذا تم تشخيص موت جذع الدماغ عند شخص ما فهذا يعني أنه ميت حقًا. [https://www.webteb.com/surgery/treatment/%D8%B2]. وهذا يمكّن الطب من استغلال الأعضاء الحيوية من جثة الميت بموافقة عائلته، ويستند هذا الإجراء على عدم وجود وظيفة الجهاز التنفسي على أنّها العامل المقرر. ولكن المجتمع يقوم بإيجاد حلّ لهذه القضايا الأخلاقية المعقدة بما يتعلق بعملية التبرع على أساس الاعتبارات الدينية والثقافية والقانونية والاجتماعية. على الرغم من تزايد الوعي العام حول التبرع بالأعضاء لزرعها، لا تزال هناك فجوة كبيرة بين عدد المتبرعين وبين مئات الآلاف من المرضى، الذين ينتظرون عمليات الزرع حول العالم.

جدير بالذكر أنّ الأستاذة العالمة لم تخفِ مشاعرها ازاء سوء استخدام تقنية كرِسپَر وما يتسبّب من اضرار التعديل الجيني، واعلنت صراحة اختلافها مع العالم الرائد جورج چرچ بشأن جدوى إعادة حيوان الماموث المنقرض للحياة. وهو مشروع فريق چرچ الذي يضمّ باحثين من جامعة هارفرد ومعهد ماسَچوسِت للتكنولوجيا. تعترف د. داودنا بوجود مسؤولية أخلاقية لإعادة الحيوانات المنقرضة فقط، من التي تسبّب بها البشر مباشرة كالصيد وغير المباشرة في تدمير بيئاتها الخاصة وتغيير المناخ الذي تعيش فيه.

في مطلع الفصل السادس، تذكّر د. داودنا أنّها دُعيت الى مؤتمر دافوس المنعقد في سويسرا في شهر كانون الثاني من عام 2016، لتكون برفقة نائب الرئيس، في وقته، جو بايدن وتتحدّث عن كرِسپَر بأنّ، "تعديل الجينات العلاجي لا يزال في مهده، في الواقع إكلينيكيّا. بدأت التجارب للتوّ، ولا تزال هناك اسئلة مهمّة حول كيفية القيام بذلك، وستتطوّر الأمور من هنا. الكفاح المستمرّ منذ عقود من أجل تحقيق الخير على الوعد بالعلاج الجيني يجب أن يكون بمثابة تذكير طبّي دائما بأنّ التقدّم يكون أكثر تعقيدا ممّا قد يبدو. بالنسبة لكرِسپَر أيضا، الطريق المؤدي من المختبر الى العيادة سيكون طويلا ووعرا."

سجّل السوفيت سِبقا كبيرا في ميدان غزو الفضاء حين حقق يوري گاگارِن نجاحا مشهودا يوم 12 نيسان من عام 1961 في رحلة دامت 108 دقيقة واكملت مركبته Vostok أكثر من دورة واحدة بقليل حول مدار الأرض. أصبح گاگارِن بعدها بطلا شعبيا ووطنيّا في الإتحاد السوفيتي. وهذا النجاح هو الذي دفع الرئيس الأمريكي جون كِندي ليسجّل مبادرة تاريخية بوضع هدف لإرسال إنسان الى القمر والعودة به خلال 10 سنوات، ومنها بدأ برنامج الفضاء. طرح الرئيس أوباما مبادرة اراد أن يُسجّلها التاريخ باسمه أيضا، وهي إيجاد علاج للسرطان بكافة اشكاله. أعتقد أنّ المسألة شخصية جدّا بالنسبة لأوباما كون والدته قد فارقت الحياة مبكرا نسبيّا، 53 عاما، بسبب اصابتها بسرطان المبيض Ovarian Cancer. توفيت ستانلي آن دُنهام في يوم 7 من شهر تشرين الثاني عام 1995، علما بأنّها وُلِدت يوم 29 من ذات الشهر عام 1942.

أطلق الرئيس الأمريكي حملة لاستئصال مرض السرطان في الولايات المتحدة، في معركة شبهها "بغزو جديد للقمر"، وكلف بها نائبه جو بايدن، الذي توفي ابنه بسرطان الدماغ. وقال أوباما في خطابه بشأن [https://www.aljazeera.net/news/healthmedicine/2016/1/14] حال الاتحاد أمام الكونگرِس بمجلسيه "هذا المساء أعلن عن جهد وطني جديد لفعل ما يجب فعله" في مواجهة السرطان. وأضاف أنّه "من أجل

المواطنين الأعزاء علينا الذين خسرناهم، ومن أجل العائلات التي ما زال بإمكاننا إنقاذها، فلنجعل من أمريكا البلد الذي يستأصل السرطان مرة واحدة وللأبد".

نقل أوباما عن بايدن قوله إنّ أمريكا يمكنها معالجة السرطان كما تمكنت من غزو القمر. وقال أوباما وسط تصفيق الحاضرين، "لقد كلفت جو بقيادة هذه المهمة." وفور تكليفه قال بايدن، في بيان، إنّ هذه المهمة الوطنية الجديدة تعدّ شخصية جدّا. في شهر أيار من ذلك العام كان توفي نجل جو بايدن عن عمر 46 عاما إثر صراع مع مرض سرطان الدماغ. وكتب بايدن بإنّ السرطان مسألة شخصية لكلّ أمريكي تقريبا ولملايين الناس في العالم، مضيفا "جميعنا نعرف شخصا أصيب بالسرطان أو يخوض صراعا مع المرض، إنّهم عائلاتنا وأصدقاؤنا وزملاؤنا في العمل". وذكر بأنّ السرطان يشكل أبرز سبب للوفيات في العالم، وهذا سيتواصل في العقود المقبلة إلا إذا أحرزنا المزيد من التقدم اليوم." واضاف مؤكدا، "أعلم أنّه بالإمكان القيام بذلك". وبدون إعطاء أرقام، وعد بايدن بزيادة الإمكانات من الجهات الخاصة والعامة لمكافحة السرطان، و"بجمع هؤلاء الذين يجرون بحوثا حول السرطان للعمل معا وتبادل المعلومات والقضاء على المرض."

وبكل تواضع تصارحنا د. داودنا القول بأنّه من المؤكّد أنّ هناك حدودا لما سنتمكن القيام به باستخدام تقنية CRISPR في هذا الصدد. بعض الأمراض ليست لها اسباب وراثية واضحة، رغم أنّها في بعض الحالات مثل فصام الشخصيّة والسمنة تلعب دورا معقدا، لوجود العديد من الجينات المتورّطة، ولكن كلّ واحد منها يُساهم في جزء صغير فقط في التأثير. "بالنظر الى مدى صعوبة استخدام كرِسپَر لتعديل جين واحد فقط بأمان وفعالية في جسم الإنسان، فمن غير المحتمل أن نبدأ في تعديل جينات متعدّدة في أيّ وقت قريب."

ثمّ تنتقل الأستاذة داودنا الى الحديث عن خلايا الجينات الجسمية وخلايا الجينات الجرثومية الوراثية ثمّ تعديل الجينات داخل الجسم الحي وخارجه والمفاضلة بين الإثنين. من الناحية الأخلاقية، يُعدّ تنقيح الخلايا

الجسدية لعلاج الأمراض الوراثية أكثر وضوحا من تعديل الخلايا الجرثومية، لأنّ التغييرات لا يمكن أن تنتقل الى أحفاد المريض. ومع ذلك فهي عمليا أكثر تعقيدا. "إنّ عكس الطفرة المسبّبة للمرض في خلية جرثومية بشرية واحدة أسهل بكثير من محاولة فعل الشيء ذاته داخل بعض من 50 تريليون خلية جسدية تشكّل جسم الإنسان." لتحقيق ذلك، يتعيّن على العلماء حلّ مجموعة من المشكلات الجديدة. يجب عليهم حلّها إذا اردنا مساعدة العديد من الرجال والنساء والأطفال المصابين بأمراض وراثية. في هذه الحالات، فإنّ تعديل الخلايا الجرثومية لن يخفف من معاناتهم. لقد فات الأوان لذلك. تنقيح الخلايا الجسدية هو السبيل الوحيد.

ثمّ صدّق أو لا تصدّق، بعض الأشخاص المحظوظين لديهم مقاومة طبيعية لفايروس نقص المناعة البشرية. هؤلاء الأفراد يفتقرون الى 32 حرفا من الحمض النووي في جين البروتين المسمّى CCR5، الموجود على سطح خلايا الدم البيضاء، وهي تلك الخلايا التي تشكّل الحجر الأساس لجهاز المناعة في الجسم. إنّ بروتينات CCR5 هي إحدى أجزاء سطح الخلية، التي يلتصق بها فايروس HIV خلال المرحلة الأولى من غزوه. وهذا النقص المحدّد البالغ 32 حرفا يتسبّب في قطع بروتين CCR5 ويمنعه من التواجد على سطح الخلية. وبدون ارتباطها ببروتينات CCR5، لا تجد جزيئات مرض فايروس HIV محطّ قدم لها فتموت، وتنجو خلايا الجسم من الإصابة بها، حسب قول العالمة الفاضلة.

بالنظر الى التطوّرات الأخيرة في مجال ذي صلة بالعلاج الجيني خارج الجسم الحيّ. يجب أن نتذكّر أنّ اصلاحات تنقيح الجينات المتحوّرة تجري مباشرة في الجينوم، في حين أنّ العلاج الجيني يوصل بين الجديد والسليم من الجينات في الجينوم. "تقوم شركة التكنولوجيا الحيوية Bluebird Bio بتطوير منتج يعالج مرضي الخلايا المنجلية وبِتا ثلاسيميا عن طريق إدخال جينات بِتا گلوبين Beta-Globin Genes جديدة في خلايا الدم الجذعية. وبالمثل قامت شركة گلاكسو سمِث كلاين GlaxoSmithKline ببناء عقار فعّال للعلاج الجيني الخاصّ بنقص المناعة المشتركة الشديد SCID عن

طريق إدخال الجين المفقود في الجينوم." وفي كلي النهجين نجد ستراتيجية التدخّل العام هي ذاتها: سحب خلايا المريض وتصحيحها/تعديلها في انابيب وصحون الإختبار في المختبر، ومن ثمّ اعادتها لجسم المريض. من المحتمل أن يكون التنقيح الجيني نهجا أكثر أمانا، كما أنّه قد يزعج الجينوم بأقلّ قدر ممكن، في رأي الباحثة.

تُعدّ القدرة على استهداف العديد من الجينات في وقت واحد، من اعظم قدرات تقنية كرِسپَر. وعلى عكس تقنيات تنقيح الجينات التي سبقت هذه التقنية، فإنّ عملية تصميم كرِسپَر ليستهدف تسلسل الجينوم الجديد المكوّن من 20 حرفا، اصبحت سهلة يجيدها طلبة المدارس الثانوية باستخدام اجهزة الكومپيوتر المتوفرة لهم. يجمع العلماء الآن بين علوم الكومپيوتر وتنقيح الجينات لاستكشاف أعماق الجينوم والبحث عن سرطانات جديدة مرتبطة بالجينات، دون أيّة معلومات مسبقة عنها.

وعن العلاج الجيني المناعي، تعيد العالمة داودنا الى الأذهان، أنّ العلاج المناعي الجديد يستهدف استخدام جهاز مناعة المريض لتعقّب الخلايا الخطرة وتدميرها. في نقلة نوعية كاملة، لا يستهدف العلاج المناعي السرطان، بل سرطان ذلك المريض بالذات وتمكينه من محاربته من تلقاء نفسه. تتضمّن الستراتيجية الأخرى تصنيع الخلايا التائية المعدّلة وراثيّا والمصمّمة بدقة لاستهداف سرطان ذلك المريض بعينه. وهذا مثال آخر على العلاج خارج الجسم Ex Vivo Therapy، ويُسمّى نقل الخلايا بالتبنّي Adoptive Cell Transfer. وفي هذا النمط من العلاج المناعي، يدخل تنقيح الجينات في الصورة.

تورد أمامنا العالمة الجليلة في نهاية الفصل السادس حقيقة أنّ تقنية كرِسپَر قد وُلِدت منذ بضع سنوات فقط، لكنّها اصبحت كذلك من الصعب العثور على امراض لم يتم ذكرها لتوفر لها علاجا ممكنا. ما وراء السرطان وفايروس نقص المناعة البشرية والإضطرابات الوراثية، التي نوقشت حتى الآن، "فإنّ مسحا سريعا للأدبيات العلمية المنشورة يكشف عن قائمة متزايدة من الأمراض التي قد تكون لها علاجات جينيّة محتملة يتمّ تطويرها

باستخدام تقنية كرِسپَر." من هذه الأمراض الودانة (التقزّم) Achondroplasia ومرض الورم الحبيبي المزمن Chronic Granulomatous Disease ومرض الزهايمر Alzheimer’s Disease وفقدان السمع الخلقي Congenital Hearing Loss والتصلب الجانبي الضموري (ALS Amyotrophic Lateral Sclerosis) وارتفاع الكُلوسترول High Cholesterol ومرض السكّري Diabetes وتاي ساكس Tay-Sachs واضطرابات الجلد Skin Disorders ومتلازمة X الهشّ Fragile X Syndrome، وحتى العقم Infertility. تطمأننا قائلة، "في جميع الحالات تقريبا، يمكن ربط كلّ منها بطفرة معينة أو تسلسل الحمض النووي المُعاب. يمكن لكرِسپَر من حيث المبدأ عكس الطفرة أو استبدال الجين التالف بتسلسل صحّي سليم."

لكنّها تعود لتحذّر قائلة، "لكنّ الأمور ليست بهذه البساطة أبدا. هناك بعض الإضطرابات، بدءً من التوحّد الى امراض القلب، التي لا تظهر بشكل كبير أنّها لأسباب وراثية أو ناتجة عن مجموعة معقدة من متغيّرات الجينات والعوامل البيئية. في هذه الحالات، قد يكون استخدام التنقيح الجيني أكثر محدوديّة. ثمّ ايضا، بينما التعديل الجيني قادر على إصلاح الحمض النووي في الخلايا المستزرعة، سوف تمرّ سنوات قبل أن تظهر فعّاليته أو عدمها في المرضى من البشر."

عبّرت المؤلفة في مطلع فصلها السابع عن مخاوفها وقلقها من الآثار المترتبة على الإستخدامات الخاطئة أو المقصودة لتقنية كرِسپَر. حفلت الصفحات الأولى من هذا الفصل بالكثير من الأسئلة، التي تنمّ عن العذاب والشعور بالمسؤولية لأنّ العالمة قد وضعت في يد البشر آلة تمكنهم من التلاعب بالخط الجرثومي البشري. يُعدّ مارشَل نيرِنبَرگ أحد علماء الأحياء المسؤولين عن فكّ الشفرة الجينية في ستينات القرن الماضي، وهو إنجاز حصل من أجله على جائزة نوبل في علم وظائف الأحياء والطب. كتب في عام 1967 عن "قدرة الإنسان على تشكيل مصيره البايولوجي، على أن لا ننسى إنّ هذه القوّة يمكن استخدامها بحكمة أو بغير حكمة، من أجل خير

البشرية أو إلحاق الأضرار بها". تابعت العالمة بشكل واع ما ذكره نيرِنبَرگ ودعت الى أنّ مثل هذه القدرة لا ينبغي أن تقع في أيدي العلماء وحدهم. "القرارات المتعلقة بتطبيق هذه المعرفة، يجب أن يتخذها المجتمع في نهاية المطاف، ويمكن للمجتمع المطلع فقط أن يتّخذ مثل هذه القرارات بحكمة."

إنتقل الحديث الى معالجة العقم في المختبر وولادة لويز براون. لم ينظر أيّ علماء يحلمون يوما ما "بتحسين" التركيب الجيني للجنس البشري والبحث عن الإلهام Searching for Inspiration، الى أبعد من التطورات الحديثة في علاج العقم. كانت ولادة لويز براون في عام 1978، والتي اطلق عليها أوّل "طفل انبوب اختبار في العالم"، لحظة فاصلة في بايولوجيا التكاثر. ثبت أنّ الإنجاب البشري يمكن اختزاله في اجراءات مختبرية بسيطة، تقوم على خلط البويضات النقية والحيوانات المنوية في طبق مختبر، ورعاية البيضة الملقحة حتى تنمو الى جنين متعدد الخلايا ومن ثمّ زرع هذا الجنين في رحم الأمّ. الإخصاب في المختبر أو اطفال صحون المختبر قد مكّن الوالدين من تجاوز اشكال مختلفة من العقم والحصول على اطفال يحملون صفاتهم الوراثية. وفي النهاية فتح هذا الإجراء الباب أمام التلاعبات الأخرى، التي يمكن إحداثها على الجنين خلال مراحله نموّه الأولى في المختبر.

وُلدت لويز جوي براون Louise Brown في 25 تموز من عام 1978، وهي امرأة إنگليزية معروفة بأنّها أوّل إنسان وُلد بعد الحمل عن طريق الإخصاب في المختبر أو التلقيح_الاصطناعي. ولدت لويز في مستشفى أولدهام العام في مدينة أولدهام عن طريق عملية قيصرية مقررة قام بها الطبيب جون وبستر.ـوبلغ وزن الوليدة الجديدة 5 أرطال و12 أوقية (2.608 كيلوغرام). كان والداها، لِسلي وجون براون، يحاولان الإنجاب لمدة تسع سنوات. وكانت لِسلي تعاني من مضاعفات [https://ar.wikipedia.org/wiki/%D9%84انسداد أنبوبي فالوب.] بتاريخ 10 تشرين الثاني من عام 1977، خضعت لِسلي براون لإجراء أصبح معروفا فيما بعد باسم التلقيح الاصطناعي في المختبر، والذي طوره باتريك

ستيبتو وروبرت_إدواردز. حصل إدواردز على جائزة نوبل في الطب لعام 2010 لهذا العمل. وعلى الرغم من أنّ وسائل الإعلام أشارت إلى براون بأنّها "طفل أنبوب اختبار"، إلا أنّ حملها كان بالفعل في طبق زجاجي. وقد أُنجِبت شقيقتها الصغرى ناتلي براون أيضا من خلال التلقيح الاصطناعي بعد 4 سنوات، وأصبحت الطفلة الأربعين في العالم المولودة بعد الحمل بالتلقيح الصناعي. في شهر أيار 1999، كانت ناتلي أول إنسان مولود بعد الحمل من قِبل التلقيح الصناعي تقوم بولادة ابنتها كَيسي من دون التلقيح الاصطناعي. أنجبت ناتلي في وقت لاحق ثلاثة أطفال أخرين، وهم كرِستوفر، ودانيال، وإيرون. ولد آخرهم في شهر أيلول من عام 2013. وبعد أربع سنوات مات طفلها الثاني بسبب مشاكل طبية.

في عام 2004، تزوجت براون شابا باسم وِسلي موليندر، وحضر الدكتور إدواردز حفل زفافهما. وُلِد ابنُهما كاميرُن الذي تم إنجابه بشكل طبيعي في 20 كانون الأول 2006. وأنجبت براون ابنها الثاني، إيدن پاترِك روبرت، في أيلول من عام 2013. توفي والد براون في عام 2007. وتوفيت والدتها في 6 يونيو 2012 في مستشفى بريستول الملكي، وهي في سن 64 جرّاء مضاعفات عدوى المرارة.

على الرغم من علم عائلة براون أنّ الإجراء كان تجريبيّا، إلا أنّ الأطباء لم يخبروهم بأنّه لم تسفر أية حالة بعد عن رضيع. وقد أثار ذلك تساؤلات حول الموافقة المستنيرة. قبل فترة وجيزة من وفاة البابا پولس_السادس، عندما سُئل بطريرك فنيسيا، الكاردينال ألبينو لوسياني عن رد فعله على ولادة براون، أعرب عن مخاوفه من احتمال أن يؤدي التلقيح الاصطناعي إلى استخدام النساء كمصانع أطفال، لكنه رفض أيضا إدانة والدي الطفلة، مشيرا إلى أنّهم ببساطة يريدون طفلا. (نفس المصدر السابق)

أشارت العالمة داونا الى أنّها كانت، "مهتمّة بشكل أكثر واقعية بمخاطرين آخرين. أوّلا، إنّه من خلال سلسلة من التجارب المتهوّرة وسوء التصوّر، سيطبّق بعض العلماء كرِسپَر قبل الأوان ودون إشراف مناسب أو

النظر في المخاطر. ثانيا، بحكم فعاليتها وسهولة استخدامها، قد تتمّ إساءة استخدام تقنية كرِسپَر أو توظيفها لمقاصد شائنة."

قد تأخذ المقاصد الشائنة أشكالا عدة، منها على سبيل المثال ما نُشِر في مقالة بعنوان، "خوارزميات مرعبة تعيد الموتى إلى الحياة" [https://alarab.co.uk/%D8%AE%D9%88]. من روبوتات المحادثة إلى الواقع الافتراضي، تُعدّ أداة Deep Nostalgia أحدث ابتكار يسعى إلى إعادة الحياة إلى الموتى من خلال الذكاء الاصطناعي والخوارزميات. ومثلها مثل أية ظاهرة جديدة، طرحت هذه التقنية مختلف أنواع الأسئلة الأخلاقية والقانونية. تعد الأداة الجديدة عبر الإنترنت بإحياء صور الأقارب المتوفين، مما يثير الجدل حول استخدام التكنولوجيا لانتحال شخصية البشر. أطلقت شركة My Heritage ميزة ديب نوستالجيا، وهي ميزة تسمح للمستخدمين بتحويل الصور إلى مقاطع فيديو قصيرة تظهر الشخص في الصورة وهو يبتسم ويغمز ويومئ برأسه. وقال مؤسس ماي هيرتج، في بيان إنّ "رؤية وجوه أسلافنا تنبض بالحياة تتيح لنا تخيل كيف كان يمكن أن يكونوا في الواقع، وتوفر طريقة جديدة عميقة للتواصل مع تاريخ العائلة."

تعتمد خوارزميات التعلم العميق لتحريك الصور على تعبيرات الوجه. وغرد بعض مستخدمي الشركة على تويتر لمشاركة صور أقاربهم المتوفين المتحركة، بالإضافة إلى صور شخصيات تاريخية، بما في ذلك ألبرت أينشتاين وملكة مصر القديمة نفرتيتي. كتبت جيني هاورَن على موقع تويتر، "كادت أنفاسي أن تتوقف. هذا جدي الذي مات عندما كنت في الثامنة من عمري. أعادته ماي هيرتج إلى الحياة. إنّه لأمر مجنون للغاية." وبينما أعرب معظم المغردين عن دهشتهم، وصف آخرون الميزة بأنّها "مرعبة" وقالوا إنّها تثير أسئلة أخلاقية. وكتبت إريكا سيرفيني على موقع تويتر "الصور كافية. ليس للموتى رأي في هذا."

على مدار السنوات القليلة الماضية شهدنا ارتفاعا سريعا في التقنيات التي تستخدم خوارزميات الذكاء الاصطناعي، وبالتحديد تقنية "التعلم الآلي"، لتحليل لقطات من أناس حقيقيين، ومن ثم نشر مقاطع فيديو مقنعة حول

قيامهم بأشياء لم يفعلوها أو قول أشياء لم يقولوها قط. ويُعدّ برنامج Video Re-write، الذي صدرَ في عام 1997 أوّل معالم هذه التقنية حيثُ قام بتعديل فيديو لشخص يتحدث في موضوع مُعيّن إلى فيديو لنفسِ الشخص يتحدث في موضوع آخر من خِلال استغلال الكلمات التي نطقها ذاك الشخص ومُحاولة ترتيبها في سياق مختلف لتكوين جمل جديدة لم يقلها الشخص في الفيديو أصلا.

بحلول عام 2017 ظهر برنامج Synthesizing Obama الذي نشرَ فِديو للرئيس الأمريكي الأسبق باراك أوباما وهو يتكلّم بصوت عال حول هذه التقنيّة مُحاولا شرح مخاطرها. وهو ما لم يفعلهُ أوباما أصلا، بل إنّ البرنامج قامَ بجمعِ عدد من فِديوهات الرئيس ثمّ حاول استخراج الكلمات التي يحتاجها، والتي نُطقت في سياق مختلف، من أجل استعمالها في الفيديو الوهميّ الجديد. عَرفت هذه التقنية تطورا إضافيا بعد ظهور برنامج Face to Face الذي صدر عام 2016 والذي يقومُ بمحاكاة تعبيرات وجه شخص في فيديو قديم مُحولا إيّاها إلى تعبيرات جديدة حسب رغبة المستخدم.

اختتمت الأستاذة داودنا فصلها السابع بالحديث عن منتدى محدود نظمته لمناقشة مسألة تنقيح الخط الجرثومي البشري وتعديله. قالت، "في النهاية وعلى الرغم من ذلك، أدركنا أنّ هذا لم يكن قرارنا. لم يكن الأمر متروكا لنا، نحن الـ 17 شخصا الموجودين في القاعة، لتحديد ماذا يجب أن يفكّر الجمهور في تعديل الخط الجرثومي. شعرنا أنّ مسؤوليتنا ذات شقّين. أوّلا، كان علينا توعية الجمهور بأنّ تعديل الخط الجرثومي هو مشكلة مجتمعيّة ناشئة يجب دراستها ومناقشتها بشكل جدّي واسع النطاق. ثانيا، علينا أن نحثّ العلماء في المجتمع، هؤلاء الأفراد الذين هم على دراية بالتكنولوجيا والذين كانوا يدفعون بها بقوّة في اتجاهات جديدة، لتأجيل استكشاف هذا السبيل الواحد من البحث. شعرنا أنّه من الأهمية بمكان عدم تشجيع اقراننا من الإندفاع في أيّة جهود بحثية تخصّ هذه القضية، ناهيك عن أيّة تطبيقات سريرية لتنقيح الجينات، التي تنطوي على تغيير السلالة الجرثومية. أردنا في الأساس أن يصل المجتمع العلمي الى زرّ الإيقاف

المؤقت حتى يمكن مناقشة الآثار المجتمعية والأخلاقية والفلسفية لتنقيح الخط الجرثومي بشكل صحيح وشامل، بشكل مثالي على المستوى العالمي."

أشارت العالمة في مطلع الفصل الثامن والأخير من كتابها الى التجارب في مختبر جونجو هوانگ في جامعة صن- يات- صن بمقاطعة گوانچو الصينية. قام هوانگ وزملاؤه بحقن كرِسپَر في 86 جنينا بشريا، وكان الهدف من تلك الدراسة هو تعديل الجين المسؤول عن إنتاج بِتا گلوبين Beta-Globin، وهو جزء من پروتين الهيموگلوبين، الذي يحمل الأوكسجين الى كافة انحاء الجسم. الأشخاص المصابون بعيوب في جين بِتا گلوبين يتطور لديهم اضطراب الدم المنهك المعروف باسم Beta-Thalassemia. كان هدف هوانگ هو استخدام كرِسپَر لتعديل الجين المذكور بدقة في كافة 86 جنينا، وتقديم دليل لإثبات أنّه من حيث المبدأ يمكن إيقاف المرض قبل أن يبدأ. كانت نسبة النجاح 5% فقط وصاحبها حدوث أخلال أدت لبروز طفرات غير مقصودة. ثمّ تطرح الأستاذة رأيها على الشكل التالي، "هذه بالضبط انواع مخاطر السلامة، التي حفزتني للدعوة علنا الى وقف التجارب، التي تؤدي الى الإستخدام السريري لتنقيح الجينات الجرثومية."

ثمّ عادت تشرح موقفها بعد حضور مؤتمر واشنطن حول اخلاقيات التعديل الوراثي.، فتقول "تغيّرت آرائي نتيجة لهذه المناقشات ونتيجة للبحث والتفكير، اللذين قمت بهما منذ مشاركتي في قمة واشنطن. لقد بذلت اقصى جهدي لفرز الإختلافات المتباينة في القضية والموازنة بين إيجابيات وسلبيات كلّ منها. وبينما لا يمكنني المطالبة بالحصول على جميع الإجابات، قادتني تأملاتي الى بعض الإستنتاجات حول كيفية استخدام كرِسپَر يوما ما لتعديل جينومات البشر، الذين لم يولدوا بعد بأمان وأخلاقية، بحيث يثبت أنّ أكبر مخاطر تنقيح الخط الجرثومي هي كذبة في الواقع. كان عليّ أيضا أن اواجه بعض البرودة والصعوبة حول حقائق السياسة العامة، نواقصها في الوقت الحاضر وطول وقت استمرارها. يجب علينا كمجتمع مدني جعل كرِسپَر أداة للخير، لأنّني اعتقد اعتقادا راسخا أنّه يمكن أن يكون كذلك. آمل

أن تساعد هذه الأفكار في تقدّم النقاش حول تعديل السلالة الجرثومية، والمساعدة على تحديد ما إذا كان ممكنا وكيف سنتدخّل في الرحلة التطوّرية لجنسنا البشري."

في مجال دفاعها عن كرسبر، ذكرت د. داودنا أنّه، "تمّ تطوير عدد لا يُحصى من العلاجات الطبية المُنقذة للحياة قبل أن يفهمها الأطباء فهما كاملا، فلماذا نتطلب من كرِسپَر مستوى أعلى من السلامة؟" ثمّ تستمر للقول بأنّه وطالما أنّنا نصحح الطفرات الجينية من خلال استعادة الوضع الطبيعي لنسخة الجين، بمعنى أنّنا لا نخترع بعض التحسينات الجديدة كليّا في متوسط الجينوم البشري، فمن المحتمل أن نكون في الجانب الآمن. "إذا كانت حياة الشخص معلقة في الميزان، فإنّ المكاسب المحتملة لها، قد تكون انواع الإجراءات المحدودة التي تستحقّ المخاطرة."

تستشهد الإستاذة باستطلاع أجرته مؤسسة Pew Research عام 2016 وكشف أنّ 50% من البالغين في الولايات المتحدة يعارضون فكرة تقليل مخاطر الإصابة بالأمراض الوراثية باستخدام تعديل الخط الجرثومي، مقارنة بنسبة 48% لصالح مثل هذا التعديل. ذكرت مستدركة، "ولكن حين يتعلق الأمر باجراء تحسينات غير أساسية على جينوم الطفل، يبدو أنّنا أكثر توحّدا الى حدّ كبير في معارضة ذلك، إذ بلغت نسبة التأييد 15% فقط بين البالغين المشاركين في الإستطلاع." وفي رأيها أنّ هناك اعتبارات مختلفة وراء هذه النسب من الردود.

تتردّد العالمة بصدد التحسينات التي تكون ممكنة من خلال محاولات آمنة. "العديد من انواع التحسينات التي تتبادر الى الذهن أمور مثل الذكاء العالي والقدرة الموسيقية الفائقة والبراعة في الرياضيات والقامة الطويلة والمهارة الرياضية والجمال المذهِل، وهذه طبعا ليست لها أسباب وراثية واضحة. هذا لا يعني أنّها غير قابلة للتوريث، وقد يؤدي تعقيد هذه السمات الى وضعها بعيدا عن متناول أداة مثل كرِسپَر."

غير أنّها تعترف بأنّ آرائيها حول أخلاقيات تنقيح السلالة الجرثومية، تتطوّر بمرور الوقت مع التقدّم العلمي في البحوث. ولكن كما هو جار، أجد

نفسي أعود مرارا وتكرارا الى مسألة الإختيار. قبل كلّ شيء، يجب أن نحترم حرية الناس في اختيار مصير اطفالهم الجيني والسعي من أجل حياة أكثر صحّة وسعادة. إذا أعطيَ الناس هذه الحرية في الإختيار، فسوف يفعلون ما يفكّرون به شخصيّا بشكل صحيح." ثم تمضي للإستشاد بما ذكر چالز سابين، أحد ضحايا مرض الهنتِنگتُن، "يتوجّب على أيّ شخص مواجهة الحقيقة. لن تكون هذه الأمراض عقبة كبيرة في التفكير أو أنّ هناك قضية أخلاقية، على الإطلاق." ثم تعود لتطرح سؤالا معقولا، "من نحن لنقول له خلاف ذلك؟" ثمّ تمضي الى أبعد من ذلك فتذكر مؤكّدة، "لا أعتقد أنّ هناك دفاعا اخلاقيا لمنع تعديل الخط الجرثومي تماما، كما لا اعتقد أنّه يمكننا بشكل مبرّر منع الآباء والأمّهات من استخدام كرِسپَر لتحسن فرص اطفالهم في الصحة الوراثية السليمة، طالما أنّ الطرق آمنة ويتمّ تقديمها بشكل متكافئ."

تلاحظ الأستاذة العالمة أنّ لدى بعض المؤلفين توقّع بأنّ تنقيح السلالة الجرثومية البشرية، خاصة التحسين الجيني، سيتمّ تبنّيه أوّلا في الدول الآسيوية مثل الصين واليابان والهند. "الصين أرض خصبة بشكل خاصّ لأبحاث تنقيح الخط الجرثومي وتطويره. قادعلماؤها الطريق في استخدام تكنولوجيا كرِسپَر في عدة مجالات، بما في ذلك الإستخدامات الأولى في الكائنات غير البشريّة وأجنّة البشرية غير القابلة للحياة، ومن ثمّ المرضى من البشر."

ثمّ تمضي للقول إنّه بالنسبة لمعظم تاريخ جنسنا البشري، تعرّض البشر للتباطؤ، غالبا تحت ضغوط تطوّرية غير محسوسة يمارسها العالم الطبيعي. نجد أنفسنا الآن في موقف السيطرة والتركيز على شدّة تلك الضغوط. من هنا ستتطوّر الأمور أكثر من ذلك بكثير وأسرع ممّا اعتاد عليه جنسنا البشري وكوكبنا. "من الصعب أنّ نتنبأ بالشكل الذي سيبدو عليه الجينوم البشري العادي لبضعة عقود فقط من الآن. من الذي سيقول كيف سيظهر جنسنا البشري وعالمنا خلال عدد قليل من مئات السنين، أو بضعة آلاف؟"

تختتم د. داودنا فصلها الأخير من الكتاب بالقول، "إنّ القدرة على التحكّم في المستقبل الجيني لجنسنا البشري رائعة ومرعبة في ذات الوقت. وقد يكون تحديد كيفية التعامل معها هو التحدي الأكبر، الذي نواجهه مقارنة بأيّ وقت مضى. آمل واعتقد أننا سنكون على مستوى المهمة." تحدّثت بمرارة وأسف عن الغيرة والتنافس بين صفوف العلماء، وهي التي مرّت بتجربة الذهاب الى المحاكم لحلّ خلفية حقوق امتلاك تقنية كرِسپَر مع زميلها د. جورج چَيرچ، الذي ترجمنا له كتابه الشهير "إعادة التكوين"، الذي نشرته في مطلع هذا العام الدار العربية للعلوم- ناشرون.

كما تحدّثت في خاتمة الكتاب عن سوء الفهم والجهل، والكوارث التي تترتب عليهما. خلال عام واحد فقط، تشير البيانات الصحية أنّه لحدّ هذا اليوم الموافق 26/3/2021 أصيب ما مجموعه 30.1 مليون مواطنا قد اصيبوا بداء كورونا، وأنّ 546 ألف مواطنا قد فارقوا الحياة. كلّ هذا بسبب جهل الإدارة الأمريكية وأكاذيبها وتشويه المعلومات الطبية، بعد أن أنكرت وجود مشكلة احترار المناخ، وانسحبت من إتفاقية پاريس.

بالنظر الى مدى جذرية الآثار المترتبة على تعديل الجينات الخاصة بجنسنا البشري وكائنات كوكبنا، ترى العالمة دودنا أنّ فتح خطوط الإتصال بين العلم والجمهور، لم يكن أكثر أهمية ممّا هو عليه الآن. "لقد ولّت الأيام التي تشكّلت فيها الحياة حصريا من خلال قوى التطوّر الراكدة. نحن نقف على اعتاب حقبة جديدة، حقبة سنكون فيها سلطة أساسية على التركيب الجيني للحياة وكلّ ما فيها من حيوية ناجمة عن عوامل متنوعة. في الواقع، لقد حللنا بالفعل محلّ نظام الصمّ والبكم والعمى، الذي شكّل المادة الوراثية على كوكبنا لعصور متقادمة، واستبداله بنظام واع ومقصود ومتطوّر بتوجيه الإنسان."

ثمّ تمضي لتعبر عن اعتقادها بأنّ ما أشارت اليه في اعلاه، سيدعو الطلاب الى التفكير على نطاق أوسع في مجالات الخبرة وتعلم كيفية تطبيق المعرفة على حلّ المشكلات. "من الصعب دائما تنفيذ الأفكار بدلا من صياغتها، لكنّني أشعر بتزايد الإهتمام بمثل هذه المبادرات متعددة

التخصّصات بين زملائي. وبطريق غريبة، قد تساعد تقنية كرِسپَر في إثارة هذه الأمور والجهود بسبب المجالات العديدة، التي تمسّها في جوانب العلوم والأخلاق والإقتصاد وعلم الإجتماع والبيئة والتطوّر."

د. محمد جياد الأزرقي
أستاذ متمرس، كلية ماونت هوليوك
قرية مونِگيو، ماسَچوست، الولايات المتحدة
mjiyad@mtholyoke.edu
27/3/2021

القسم الأول
The Tool الأداة

توطئة الكتاب
الموجة (The Wave)

في الحلم، كنت اقف على الشاطئ وعلى جانبيّ يمتد شريط طويل من الرمال المالحة والماء الدافئ، في خليج كبير شاسع. إنّه كما ادركت، شاطئ جزيرة هوائي حيث نشأت. بالضبط عند حافة خليج هيلو، حيث قضيت عطلات نهاية الأسبوع مع الأصدقاء ونحن نشاهد سباقات الزوارق ونبحث عن الأصداف والكرات الزجاجية التي تفلت من شباك قوارب صيد الأسماك اليابانية فتدفعها الأمواج الى الشاطئ أحيانا.

لكنّي اليوم كنت وحدي. ما كان هناك اصدقاء أو زوارق ولا قوارب صيد في الأفق. الشاطئ فارغ والرمل والماء والأمواج المتكسرة، وكأنّ الضوء يلاعبها بلطف على امتداد سطح المحيط، كما لو كان يهدئ من روعها. في الحقيقة لتهدئة مخاوفي، التي حملتها منذ الصغر، والرهبة التي تطارد كلّ اطفال ذلك الخليج مهما كانوا صغارا. نشأ جيلي دون المرور بتجربة سوناميTsunami، لكنّنا جميعا رأينا الصور. نحن نعلم أنّ مدينتنا تقع في منطقة معرّضة للفيضان.

وكما لو كانت معلقة على جديلة، رأيتها من بعيد. رأيت الموجة.

كانت صغيرة في البداية، لكنّها نمت في ثانية وارتفعت أمامي كجدار شاهق، قمّته تناطح تلك القمم البيضاء، التي تحجب الشمس. وخلفها موجات أخرى تتدحرج جميعا نحو الشاطئ. شعرت بالشلل نتيجة خوفي باقتراب كارثة سونامي، خوفي الذي لم يفسح المجال حتى للتصوّر. لاحظت

خلفي كوخا خشبيا صغيرا. إنّه كوخ صديقي بوا، وبقربه كومة من الواح التزلج على الماء واخرى متناثرة أمامه. أمسكت بواحدة منها واعتليت عليها وبدأت اجدف للخروج من الخليج. وما أن أركب موجة حتى تأتي موجة اخرى فتدفعني عائدة الى الخلف.

إستمر هذا الصراع الذي اعياني فترة فخارت قواي، لكنّني وبطريقة ما وصلت الى الجانب الآخر فبرزت أمامي قمّة Mauna Kea ومن ثم القمّة الآخرى Mauna Loa، وكأنّهما واقفتان بقامتيهما الشامختين ليحرسا منطقة الخليج برمّتها.

وبطرفة عين استيقظت من حلمي أرتجف خائفة، لأجد نفسي في غرفة نومي في بِركلي في كاليفورنيا، على مبعدة آلاف الأميال من منزل طفولتي.

إنّه شهر تموز من عام 2015، أنا في منتصف أكثر الأحداث إثارة من سنوات حياتي. لقد بدأت أحلم بمثل هذه الأحلام بانتظام، والإعتراف بمعناها الأعمق يأتي بسهولة الآن. الشاطئ سراب ولكنّ الأمواج وتشابك المشاعر هي مصدر الإلهام. الخوف والأمل والرهبة، هي الحقيقة فقط.

إسمي جَنِفر داودنا، وأنا عالمة في الكيمياء الحيوية. أمضيت معظم مسيرتي المهنية في المختبر لإجراء البحوث حول الموضوعات، التي لا يعرفها الناس، خارج مجال عملي، ولم يسمعوا بها من قبل. ومع ذلك، شاركت خلال نصف العقد الماضي في ميدان رائد في علوم الحياة. وهو موضوع لا يمكن حصر تقدمه بين الجدران الأربعة لأيّ مركز بحث أكاديمي. لقد اجتاحتني، أنا وزملائي، قوة لا تختلف عن قوة السونامي في حلمي، باستثناء أنّ هذه الموجة المدّيّة، هي التي ساعدنا نحن في انطلاقها.

بحلول صيف عام 2015، بدأت التكنولوجيا الحيوية، التي كنت قد ساعدت في إنشائها قبل سنوات قليلة فقط، تنمو بوتيرة لم أكن أتخيلها وكانت ذات آثار مزلزلة، ليس فقط في علوم الحياة، ولكن لكلّ الحياة على وجه الأرض.

وهذا الكتاب هو قصتها وقصتي. إنّه قصتكم أيضا، لأنّه لن يمرّ وقت طويل حتى تصل تداعيات هذه التكنولوجيا الى عتبات ابواب دوركم.

لقد دأب البشر جميعا على إعادة تشكيل العالم المادي من حولهم لآلاف السنين، ولكنّ التأثيرات لم تكن دراماتيكية أبدا، كما هي عليه اليوم. لقد تسبّب التصنيع في تغيّر المناخ، الذي يهدّد النظم البيئية في جميع أنحاء العالم. وقد أدّى هذا وغيره من الأنشطة البشرية الى حدوث طفرة في انواع الإنقراض، الذي دمّر ولا يزال يدمّر مجموعات من الكائنات، التي تشاركنا في هذه الأرض. لقد دفعت هذه التحوّلات علماء الجيولوجيا لاقتراح إعادة تسمية هذا العصر بالأنثروپوسين Anthropocene، أي عصر الإنسان.

خضع العالم البايولوجي أيضا لعمق من التغييرات التي من صنع هذا الإنسان. وعلى مدى مليارات من السنين تقدمت الحياة وفقا لنظرية دارون عن التطوّر، وعلى أنّ الكائنات الحية تطوّرت من خلال سلسلة من الجينات العشوائية المختلفة، التي منحت بعضها مزايا في البقاء والمنافسة والتكاثر. في الواقع وحتى الآن، تمّ تشكيل جنسنا البشري ايضا من خلال هذه العملية. وحتى وقت قريب كنّا الى حدّ كبير تحت رحمتها. وحين ظهرت الزراعة قبل 10 آلاف عاما، بدأ البشر في التطوّر المنحاز من خلال التربية الإنتقائية للنباتات والحيوانات، لكنّ بداية المادة، وهي طفرات الحمض العشوائية التي تشكل المتاح من الإختلافات الجينية، لا تزال تتوالد بشكل عفوي وعشوائي. ونتيجة لذلك، كانت جهود جنسنا البشري لتغيير الطبيعة تتوقف وتلتقي بنجاح محدود.

لا يمكن أن تكون الأمور اليوم أكثر اختلافا. لقد نجح العلماء في جعل هذه العملية البدائية تحت السيطرة البشرية بالكامل. من خلال استخدام ادوات التكنولوجيا الحيوية القوية "للعبث" بالحمض النووي داخل خلايا الكائنات الحية، يمكن للعلماء الآن معالجة وتعديل رموز الجينات بشكل عقلاني. وهي الرموز التي تحدّد كلّ الأنواع على هذا الكوكب، بما في ذلك نوعنا. ويجري ذلك باستخدام أحدث أدوات الهندسة الوراثية واكثرها فعالية CRISPR-Cas9، ويُسمى اختصارا CRISPR. الجينوم، كائن حيّ بأكمله

فيه محتوى الحمض النووي، بما في ذلك جميع جيناته. لقد اصبح هذا الجينوم قابلا للتعديل تقريبا مثل قطعة بسيطة من النصّ.

طالما أنّ الشفرة الجينية لِسمة معينة معروفة، يمكن للعلماء استخدام كرِسپَر لإدخال أو تغيير أو حذف الجين المرتبط في أيّ جينوم تقريبا يخصّ النبات الحي أو الحيوان. هذه العملية أبسط بكثير وأكثر فعالية من أيّة تقنية معالجة جينية أخرى متوفرة. وبين عشية وضحاها، وجدنا أنفسنا على اعتاب عصر جديد في الهندسة الوراثية والإتقان البايولوجي، حقبة ثورية حقا رغم الإمكانيات المحدودة فقط، ولكن بفعل خيالنا الجماعي.

كانت مملكة الحيوان أوّل وأكبر دليل حتى الآن على الأرض لاستعمال هذه الأداة الجديدة لمراجعة الجينات وتعديلها. فعلى سبيل المثال، تحكّم العلماء بأداة كرِسپَر لتوليد نسخة محسنة وراثيا من كلاب beagle لتكون بملامح الممثل شوارتزنِگر Schwarzenegger وعضلاته المفتولة. جرى ذلك من خلال اجراء تغييرات في الحمض النووي لحرف واحد من الجين، الذي يتحكّم في تكوين العضلات. في حالة أخرى، وعن طريق تعطيل جين في جينوم الخنازير يستجيب لهرمون النمو، إبتكر الباحثون خنازير صغيرة بحجم القطط الكبيرة، والتي يمكن بيعها كحيوانات اليفة تُربّى داخل البيوت. كما فعل العلماء شيئا مشابها لماعز من نوع Shannbei عن طريق تعديل جينوم هذا الحيوان باستخدام تقنية كرِسپَر حتى ينمو بعضلات أكثر، وبالتالي ينتج مزيدا من اللحوم، وبشعر أطول، ممّا يعني المزيد من ألياف الكشمير. كما عمل علماء الوراثة أيضا على استخدام تقنية كرِسپَر لتحويل الحمض النووي للفيل الآسيوي الذي يبدو أكثر فأكثر مثل الحمض النووي للحيوان الصوفي العملاق Woolly Mammoth، على أمل أنّه في يوم من الأيام يمكن إحياء عملاق الماموث المنقرض.

وفي الوقت نفسه تم استخدام كرِسپَر على نطاق واسع في عالم النبات لمراجعة جينومات المحاصيل، ممّا مهّد الطريق للتقدم الزراعي وتحسين النظام الغذائي في العالم. أنتجت تجارب مراجعة الجينات أرزا مقاوما للأمراض وطماطم تنضج بشكل أبطأ وفول صويا صحّي غير مشبّع

بمحتوى الدهون العديدة، وبطاطس ذات مستويات منخفضة من السموم العصبية القوية Lower Levels of a Potent Neurotoxin.. حقق علماء التغذية هذه التحسينات ليس عن طريق التعديل الوراثي، وتصفير الحمض النووي لأحد الأنواع في نوع مختلف من الجينوم، ولكن عن طريق ترقيات وراثية دقيقة تتضمّن تغييرات بضعة أحرف من الحمض النووي للكائن.

في حين أنّ التطبيقات على النباتات والحيوانات في كوكب الأرض The Planet’s Flora and Fauna مثيرة، فإنّ تأثير التعديل الجيني على جنسنا البشري يمكن أن يقدّم أعظم الوعود. ويمكن القول أيضا، أنّه أكبر خطر على مستقبل البشرية.

ومن المفارقات أنّ بعض الفوائد، التي تعود على صحة الإنسان، من المرجّح أن تأتي من استخدام كرِسپَر على الحيوانات وحتى على الحشرات. في التجارب الحديثة، تمّ استخدام كرِسپَر "لاضفاء الطابع الإنساني" على الحمض النووي للخنازير، ممّا أدى الى ظهور فكرة تأمل أن تكون هذه الحيوانات في يوم ما كمتبرعات لأعضاء البشر، القلب والكليتين والكبد، الخ. كما أنّ تقنية كرِسپَر مخبأة داخل جينومات السلالات الجديدة من البعوض، وهذه جزء من خطة لدفع سمات جديدة بسرعة الى مجموعات البعوض البري. في نهاية المطاف، يأمل العلماء في القضاء على الأمراض التي ينقلها البعوض. من هذه الأمراض الملاريا والزيكا Malaria and Zika، وربّما القضاء على الأمراض التي تصيب البعوض ذاته.

ولكن لعلاج العديد من الأمراض، توفر تقنية كرِسپَر إمكانية التعديل واصلاح الجينات المحوّرة/المعدّلة مباشرة في المرضى من البشر. وصلتنا حتى الآن مجرد لمحة عن قدرات هذه التقنية، ولكن ما رأيناه في الماضي خلال السنوات القليلة الماضية كان مبهجا للغاية. الجديد بشأن الخلايا البشرية المزروعة في المختبر، تمّ استخدام تقنية مراجعة الجينات لتصحيح الطفرات المسؤولة لغرض علاج التليف الكيسي ومرض فقر الدم المنجلي وبعض انواع العمى والنقص الشديد في المناعة المشتركة، هذا من بين العديد من الإضطرابات الأخرى. تمكّن العلماء بفعل استعمال كرِسپَر من

تحقيق هذه المآثر من خلال ايجاد واصلاح واحد من الأحرف غير الصحيحة للحمض النووي من أصل 3.2 مليار حرف يتكون منها الجينوم البشري. ولكن ايضا يمكن استخدامه لأداء أكثر تعقيدا في التعديلات. قام الباحثون بتصحيح أخطاء الحمض النووي، التي تسبب الحثل العضلي الدوشيني Duchenne Muscular Dystrophy عن طريق قصّ المنطقة المتضررة فقط من الجين المتحور وترك البقية السليمة على حالها. في حالة الهيموفيليا أ Hemophilia A، إستخدم الباحثون تقنية كرِسپَر لإعادة ترتيب أكثر من نصف مليون حرف من الحمض النووي المقلوب في جينومات المرضى المصابين. كما أمكن استخدام تقنية الكرِسپَر لعلاج فايروس نقص المناعة البشرية/الأيدز، إمّا عن طريق قطع الحمض النووي للفايروس من خلايا المريض المصابة أو عن طريق مراجعة الحمض النووي للمريض، بحيث تتجنب الخلايا العدوى تماما.

تطول قائمة الإستخدامات العلاجية الممكنة لمراجعة الجينات وتتشعّب. ونظرا لأنّ تقنية كرِسپَر تسمح بمراجعة دقيقة ومباشرة نسبيّا للحمض النووي، فقد تحوّل كلّ مرض وراثي، على الأقل كلّ مرض نعرف طفرته الأساسية، بحيث يمكن علاجه بشكل مستهدف. بدأ الأطباء بالفعل معالجة بعض انواع السرطان عن طريق تعزيز الخلايا المناعية، التي تمّ تحصينها عن طريق مراجعتها وتعقب الخلايا السرطانية بينها. على الرغم من ذلك، فإنّه لا يزال أمامنا طريق طويل للمضي قدُما قبل أن تكون العلاجات القائمة على تقنية كرِسپَر متاحة على نطاق واسع لكافة المرضى من البشر، بغض النظر عن امكاناتهم الواضحة. مراجعة الجينات تحمل وعدا من العلاجات المغيّرة للحياة، وفي بعض الحالات، العلاجات المنقذة للحياة.

ولكن هناك تداعيات عميقة أخرى لتقنية كرِسپَر. إنّها يمكن استخدامها ليس فقط لعلاج الأمراض، التي تصيب البشر والأحياء الأخرى، ولكن ايضا للوقاية منها في المستقبل. إنّ هذه التقنية بسيطة وفعالة للغاية ويمكن للعلماء استغلالها لتعديل السلالة الجرثومية البشرية The Human Germline، أي تدفق المعلومات الجينية التي تربط الجيل الحالي بالجيل

التالي. ولا شكّ في أنّ هذه التكنولوجيا ستكون في يوم ما وفي مكان ما الأداة المستخدمة لتغيير جينومنا البشري بطرق وراثية، بمعنى تغيير التركيب الجيني للبشرية الى الأبد.

وعلى افتراض أنّ مراجعة الجينات لدى البشر تثبت أنّها آمنة وفعالة، فقد يبدو من المنطقي، بل ويُفضّل، تصحيح الطفرات المسبّبة للأمراض في أقرب مرحلة ممكنة من الحياة قبل أن تبدأ الجينات الضّارة تعيث فسادا. ولكن بمجرد أن يصبح من الممكن تحويل جنين الجينات المعدّلة/المحوّرة الى جينات "طبيعية"، ستكون هناك بالتأكيد إغراءات لترقية/لتحسين الجينات الطبيعية الى مستويات أعلى. هل يجب أن نبدأ بتعديل جينات الأطفال، الذين لم يولدوا بعد، لتقليل مخاطر الإصابة بأمراض القلب أو الزهايمر أو مرض السكّري أو السرطان؟ ماذا عن منح أجنة الأطفال الصفات المفيدة مثل القوة الأكبر وزيادة قدرات الإدراك والفهم أو تغيير السمات الجسدية مثل لون العينين والبشرة والشعر؟ إنّ البحث عن الكمال جوهري تقريبا في الطبيعة البشرية. ولكن إذا وقعنا في المنحدر الزّلِق، فقد لا نحب المكان الذي ننتهي عنده.

القضية هي، أنّه لما يقرب من مائة ألف سنة من العصر الحديث لوجود البشر، تمّ تشكيل جينوم الإنسان العاقل بواسطة خليط من الطفرات العشوائية والإنتقاء الطبيعي. الآن ولأوّل مرة على الإطلاق، لدينا القدرة على مراجعة ليس فقط الحمض النووي لجميع الإنسان الحي، ولكن ايضا الحمض النووي للأجيال القادمة، في الجوهر الى توجيه تطوّر جنسنا البشري. هذا أمر غير مسبوق في تاريخ الحياة على الأرض. إنّه خارج عن فهمنا. وهذا يجبرنا على مواجهة سؤال مستحيل ولكنّه أساسي. ماذا سنقوم نحن البشر المجبولين على الخلافات والإختلافات ولا نتفق كثيرا؟ ماذا نختار أن نفعل بهذه القوة الرائعة وكيف نسخّرها؟

ما كانت السيطرة على تطوّر الجنس البشري بعيدة عن ذهني عام 2012، حين نشرت أنا وزملائي بحثنا الذي ركّز على قدرة تقنية كرِسپَر في مراجعة الجينات وتعديلها وإدخال الجديد عليها. وبعد كلّ شيء، كان الدافع

وراء عملنا أصلا هو حبّ الفضول حول موضوع غير ذي صلة تماما، وهي الطريقة التي تدافع بها البكتريا عن نفسها ضدّ العدوى الفايروسية. ومع ذلك، في سياق بحثنا عن جهاز بكتريا المناعة المسمى كرِسپَر- كاس، إكتشفنا طريقة عمل آلة جزيئية مذهلة يمكنها تقطيع الحمض النووي الفايروسي بدقة رائعة. فائدة هذا الجهاز نفسه هي لأداء الحمض النووي ثمّ التلاعب في انواع أخرى من الخلايا، بما في ذلك الخلايا البشرية، فاتضح الأمر أمامنا على الفور. كما تمّ إعتماد هذه التكنولوجيا على نطاق واسع فتقدمت بسرعة، بحيث لم يعد بوسعي تجنب الصراع مع الكثيرين حول تداعيات عملنا.

بحلول الوقت الذي استخدم فيه العلماء تقنية كرِسپَر في أجنة القرود لخلق أوّل قرود معدّلة جينيّا، بدأت أسأل نفسي الى متى سيكون ذلك قبل أن يحاول البعض من العلماء المنشقين أن يفعلوا الشيء ذاته في أجنة البشر. بصفتي عالمة كيمياء حيوية، لم أعمل مطلقا مع عينات حيوانية أو أنسجة بشرية أو مرضى من البشر. اقتصر احتكاكي على اطباق المختبر وأنابيب الإختبار الزجاجية. ومع ذلك، كنت هنا اراقب تطوّر تقنية ساعدت في خلقها ويمكن استخدامها بطرق قد تكون جذرية لتحويل جنسنا البشري والعالم الذي نعيش فيه. هل من شأن هذا أن يتوسع دون قصد في مجال التفاوتات الإجتماعية أو الجينية، أو الدخول في حركة لتحسين النسل الجديد؟ وما هي التداعيات التي يجب أن نستعدّ لها؟

لقد شعرت بالإغراء لترك مثل هذه المناقشات للأشخاص الذين لديهم اخلاقيات بايولوجية فعلية وتدريب، والعودة الى أبحاث الكيمياء الحيوية المثيرة، التي كانت جذبتني الى تقنية كرِسپَر في المقام الأوّل. ولكن في نفس الوقت شعرت بأنّني جزء من شراكة رائدة في هذا الميدان، وأنّني مسؤولة للمساعدة في قيادة النقاشات حول كيفية استخدام هذه التقنيات وما ينبغي فعله أو تجاوزه. على وجه الخصوص، كنت أرغب في التأكيد على أنّ المناقشة يجب ألّا تقتصر على الباحثين وخبراء أخلاقيات علوم الأحياء فقط، بل ايضا تضمّ مجموعة كبيرة ممّن تعنيهم القضية، بما في ذلك علماء

الإجتماع وواضعي السياسات والقادة الدينيين ومسؤولي منظمات المجتمع المدني وافراد الجمهور. هذا بشرط أن يبدو أنّ هذا التطوّر العلمي يؤثر على البشرية جمعاء ويستدعي إشراك أكبر عدد ممكن من قطاعات المجتمع. وما هو أكثر من ذلك، شعرت أنّ المحادثة يجب أن تبدأ على الفور وقبل تقديم المزيد من الطلبات على التكنولوجيا، وقصدي هو احباط أيّة محاولات لكبح مثل هذه النقاشات.

وهكذا، وفي عام 2015 وأثناء إدارة مختبري في بِركلي، والسفر حول العالم لتقديم بحوثي في الندوات والمؤتمرات، بدأت تكريس المزيد والمزيد من وقتي لموضوعات كانت تماما غريبة بالنسبة لي. أجبت عن عشرات من استفسارات المراسلين حول كلّ شيء، اعتبارا من الأطفال المُصمّمين الى الهجين الى هندسة جينات البشر الخارقين. تحدثت مع حاكم ولاية كاليفورنيا عن كرِسپَر، وفعلت نفس الشيء مع اعضاء مكتب البيت الأبيض للعلوم وسياسة التكنولوجيا ومع مسؤولي وكالة المخابرات المركزية وأدليت بشهادتي أمام لجنة من اعضاء الكونگرس الأمريكي. كما نظمت الإجتماع الأوّل لمناقشة الأسئلة الأخلاقية، التي تتعلق بتقنيات التعديل الجيني، وخاصة كرِسپَر، الذي يتزايد استخدامه في مجالات تتراوح بين البايولوجيا الإنجابية وعلم الوراثة البشرية الى الزراعة والبيئة والرعاية الصحية. كما ساعدت في بناء زخم قويّ ترتب عن ذلك الإجتماع للمشاركة في تنظيم مؤتمر قمة دولية أكبر حول مراجعة الجينات البشرية وتعديلها، جمعت فيه العلماء والمشاركين الآخرين من الولايات المتحدة والصين ودول اخرى من حول العالم.

عدنا مرارا وتكرارا في تلك المحدثات الى السؤال حول كيفية استخدام هذه القوة المكتشفة حديثا. لم ننته بعد من التوصّل الى إجابة، ولكن شيئا فشيئا أشعر أنّنا سنحقق هدفنا.

تجبرنا مراجعة الجينات وتعديلها على التعامل مع القضية الصعبة المتمثلة في المكان المناسب لرسم خطّ بعدم التجاوز عند معالجة الجينات البشرية. يرى بعض الناس أنّ أيّ شكل من اشكال التلاعب الجيني هو أمر

شنيع، وانتهاك ضار لقوانين الطبيعة المقدسة وكرامة الحياة. وبالمقابل هناك آخرون يرون أنّ الجينوم ببساطة هو برنامج، يمكن اصلاحه وتنظيفه وتحديثه وترقيته. وبناء عليه، فهم يجادلون بأنّ ترك البشر تحت رحمة الجينات المعابة/الضارة، ليس فقط غير عقلاني، بل غير أخلاقي. إنّ اعتبارات من هذا القبيل دعت البعض الى فرض حظر تامّ على تعديل جينومات البشر، حتى الذين لم يولدوا بعد، في حين أنّ آخرين يدعون العلماء للمضيّ قدما في محاولاتهم دون ضبط للنفس.

أمّا بالنسبة لي، فلا تزال آرائي الخاصة حول هذا الموضوع في دور التطوّر. لكنّ الذي أدهشني هو تعليقات تمّ الإدلاء بها خلال اجتماع شهر كانون الثاني لعام 2015، والذي نظمته لمناقشة مراجعة وتعديل الخط الجرثومي البشري في الأجنة. جلس 17 شخصا بما فيهم شريكي في اعداد هذا الكتاب، سام ستيرِنبرگ، وكان وقتها لا يزال طالب دكتوراه، حول طاولة المؤتمر في وادي ناپا في كاليفورنيا، ودخلوا في نقاش ساخن حول ما إذا كان يمكن السماح بتعديل الخط الجرثومي ومتى. وفجأة انحنى أحدهم وقال بهدوء، "يوما ما، قد نعتبر أنّه من غير الأخلاقي عدم استخدام تعديل السلالة الجرثومية للتخفيف عن معاناة الإنسانية." قلبت هذه الملاحظة حديثنا رأسا على عقب ولا يزال يتبادر الى ذهني ذلك القول كلّما التقي بالوالدين أو الوالدين المحتملين، اللذين يواجهان الآثار المدمّرة للإضطرابات الوراثية.

وفي الوقت الذي تستمر فيه بحوث كرسپر وتستمر معها مداولاتنا، نشر العلماء الصينيون في منتصف عام 2015 نتائج تجربة قاموا بها مستعملين كرسپر في حقن الأجنة البشرية. استخدم الباحثون الأجنّة المهملة وغير الصالحة للحياة، لكنّ دراستهم مهمة. من معالمها أنّها أوّل محاولة على الإطلاق لتعديل الحمض النووي للإنسان في خطه الجرثومي بدقة.

هناك بطبيعة الحال مخاوف مبررة من تطوّرات كهذه. ومع ذلك لا نستطيع أن نتغاضى عن الفرص الطيبة والرائعة التي توفرها لنا خطوة مراجعة الجينات لمساعدة الأشخاص الذي يعانون من أمراض وراثية مُنهكة

ومُهلكة. تخيّل إذا علمت أنّك تحمل النسخة المعدّلة من جين HTT، الذي يضمن فعليّا الخرف المبكّر، وأنّ لديك الإمكانية للوصول الى علاج قائم على كرسپر يمكنه القضاء على طفرات الحمض النووي قبل ظهور الأعراض لديك. لم يسبق أن بدت علاجات كهذه في متناول اليد حتى قبل وقت قريب. ومن الضروري، أثناء مناقشة تعديل الخط الجرثومي أن نهتم بعدم تحويل الرأي العام ضدّ تقنية كرسپر أو عرقلة الإستخدامات السريرية لفحص الجينات غير المتوارثة.

أنا متحمّسة بشكل لا يُصدّق بشأن الوعد بفحص الجينات وتعديلها Gene Editing. إنّ التقدم في تطوير تقنية كرسپر مستمر من خلال البحث بنشاط في كافة المختبرات الأكاديمية وبدء تشغيل شركات التكنولوجيا الحيوية بدعم مالي قدره أكثر من مليار دولارا من قبل المستثمرين الصغار وشركات رأس المال ألإستثمارية. ويقوم بالتحفيز الميداني باحثون أكاديميون وجماعات غير ربحية، ويقدّمون خدمات غير مكلفة وأدوات ذات صلة بكرسپر للعلماء في جميع انحاء العالم لكي يمكن أن يستمرّ البحث دون عوائق.

لكنّ التقدّم العلمي يتطلب أكثر من البحث والإستثمار والإبتكار. إنّ المشاركة العامة هي ايضا مفتاح هام للنجاح. حدثت ثورة كرسپر حتى الآن وبشكل كبير خلف الأبواب المغلقة للمختبرات والشركات الناشئة في مجال التكنولوجيا الحيوية. إنّ ما نطرحه في هذا الكتاب، كما هو الحال مع الجهود الأخرى، نأمل فيه تسليط الضوء على هذا الموضوع.

في الجزء الأول من هذا الكتاب الذي وضعنا له عنوان "الأداة" The Tool، فإنّي وزميلي سام شاركنا في وضع الخلفية الدرامية لتقنية كرسپر، وكيف بدأت بدراسات جهاز المناعة البكتيرية وكيف استفادت لعقود طويلة من رحلة تطوير طرق إعادة كتابة الحمض النووي داخل الخلايا. أمّا الجزء الثاني فبعنوان "المهمة" The Task، وقد حاولنا فيه أن نستكشف التطبيقات، التي لا تُعدّ ولا تحصى سواء حاليّا أو في المستقبل، لاستخدامات كرسپر وتطبيقاتها على الحيوانات والنباتات والبشر. كما ناقشنا فرصا مثيرة

بالإضافة الى التحدّيات الكبيرة التي تنتظرنا. سيلاحظ القارئ أنّني استعمل صوتي طوال الوقت وكأنّني اتحدث باسمي. ولكن الحقيقة هي أنّنا معا قد ألفنا هذا الكتاب، وشاركنا في طرح معظم الآراء الواردة فيه. كما أنّنا أخذنا بالنهج السردي من أجل الوضوح والتقاط التوسّع في تفاصيل تجربتي الفريدة على مرّ السنين.

لا نهدف من وراء هذا الكتاب أن يكون تاريخا صارما لتقنية كرسپر أو ملفا للتسلسل الزمني الشامل للتطور المبكّر لمراجعة الجينات وتعديلها. بل نحن نحاول تسليط الضوء على بعض من أهم التطورات وتقديم لمحة عن كيفية توافق عملنا مع ابحاث الآخرين. لقد قمنا بتضمين المراجع عند الإقتضاء، ونشجّع المهتمين من القراء على مراجعة المطبوعات الأخرى الإضافية لتكملة النقاشات. وأخيرا نعترف بكلّ تواضع بجهود عدد لا يُحصى من العلماء الذي لعبوا أدورا حاسمة وقيّمة في دراسة كرسپر ومراجعة الجينات وتعديلها، ونعتذر للعديد من الزملاء، الذين لم نأتِ على ذكرهم ولم نقيّم اعمالهم، لضيق الوقت.

نأمل أن يزيل هذا الكتاب الغموض عن هذا المجال المثير للعلم ويلهم الآخرين للمشاركة. لقد بدأت فعلا مناقشة عالمية حول فحص الجينات وتعديلها. إنّها مناقشة تاريخية لا تقلّ أهميّة عن مناقشة مستقبل عالمنا ذاته. الموجة قادمة، فدعونا نركبها ونجدف معا.

الفصل الأول
البحث عن علاج (THE QUEST FOR A CURE)

سمعت في الآونة الأخيرة قصة لا تُصدّق، تلخّص القوة والوعود، التي يطرحها فحص الجينات وتعديلها.

في عام 2013، كان العلماء في المعاهد الوطنية للصحة NIH ازاء لغز طبي. كان الباحثون يدرسون مادة وراثية ناادرة عن المرض المعروف باسم متلازمة وِم WHIM Syndrome لدى مريضة طيلة حياتها. لقد شُخّصت بوجود اضطراب. ولكن عندما التقى بها علماء المعاهد الوطنية للصحة، بدا أنّ أعراض المرض قد اختفت باعجوبة من جسمها.

يصيب هذا المرض بضع عشرات من الناس في جميع أنحاء العالم، وأعراضه مؤلمة ويُحتمل أن يكون المرض ناجما عن نقص المناعة، فيجعل حياة المصاب صعبة للغاية بسبب المعاناة الشديدة. وهو ناتج عن طفرة صغيرة، هي حرف واحد غير صحيح من بين حوالي 6 مليارات حرف، تمثّل إجمالي الحمض النووي للفرد، ويرقى الى تغيير عشرات الذرات فقط. هذا التحوّل الدقيق يترك ضحايا هذه المرض ويجعلهم معرضين بشدة للإصابة بفايروس الورم الحليمي البشري HVP، والذي يسبب عدم القدرة على السيطرة عليه ظهور ثآليل Warts تغطي جلد المريض، ويمكن أن تتطوّر في النهاية الى حالة السرطان.

تمّ تشخيص المرض لأول مرّة في الستينات من القرن الماضي، وهذا إشارة الى ندرة المرض. كان الشخص هو نفس المريضة التي التقى بها

باحثو المعاهد الوطنية للصحة، كما اسلفت في اعلاه. يُشار للمرض في الأدبيات العلمية بإسم WHIM-09، وسأسمّي المريضة كِم. كانت كِم تعاني من هذا المرض منذ ولادتها وعلى مدى حياتها. أدخِلت الى المستشفى عدة مرات بسبب جدّيّة الإلتهابات الناجمة عن المرض.

في عام 2013، كانت كِم قد بلغت من العمر 58 عاما وقدّمت نفسها ومعها بنتيها اللتين كانتا في سن العشرين الى العاملين في NIH. كانت البنت الأصغر تحمل اعراض المرض، لكنّ العلماء فوجئوا باكتشاف أنّ كِم نفسها كانت بخير. في الواقع أنّها اخبرتهم أنّها كانت خالية من الأعراض لأكثر من 20 عاما. الأمر المحيّر، أنّه لم يكن هناك تدخّل طبي ولم تخضع كِم للعلاج خلال الفترة المذكورة.

أجرى العلماء تجارب وفحوصات محاولين فهم كيف تخلّصت كِم بشكل عفوي وتعافت من المرض الذي هدّد حياتها، فتوصلوا الى بعض القرائن. الجين المتحوّر المسؤول عن حالة كِم، كان لا يزال موجودا في الخلايا المأخوذة من خدها وجلدها. ولكن في خلايا دمها كانت الطفرة غائبة لسبب غير مفهوم. أخِذ تحليل الحمض النووي من خلايا دم كِم بمزيد من التفاصيل، فوجد العلماء شيئا ما أكثر من غير عادي. نسخة واحدة من الكروموزوم رقم 2 كانت مفقودة من بين 35 مليون حرف من الحمض النووي، وهو القسم الذي يشمل كامل الجين المتحور، المسمى *CXCR4*. (تُكتب اسماء الجينات بحروف مائلة والپروتينات، التي ترمز إليها فتكتب بهيئة حروف عادية. فمثلا رمز الجين *HTT* هو رمز لپروتين يُسمّى Huntingtin. وهذا الأخير مرض ينتج بسبب طفرة في جين *HTT*.) تمّ خلط ما يقرب من 200 مليون حرفا تعود للحمض النووي المتبقي من الكروموزوم 2 في دم كِم. بدا الأمر وكأنّ اعصارا عاتيا قد ضرب ذلك الكروموزوم وترك مكوّناته في حالة من الفوضى الكاملة.

أثارت هذه النتائج الأولية مزيدا من الأسئلة الجديدة. كيف اصبح الحمض النووي في خلايا دم كِم غير منتظم، في الوقت الذي يكون الحمض النووي فيه طبيعيا (بصرف النظر عن طفرة *CXCR4*) في أيّ مكان آخر

من جسدها؟ وعلاوة على ذلك، وبالنظر الى أنّ الكروموزوم الذي يؤوي الجين *CXCR4* كان مصابا بأضرار بالغة نتيجة فقدان 164 جينا في ذلك الوضع، كيف كان دم الخلايا ليس فقط على قيد الحياة، ولكنّه يعمل بشكل طبيعي؟ الجينوم البشري، وأعني المجموعة الكاملة لجميع المعلومات الجينية في خلايانا، تحتوي على آلاف الجينات اللازمة للوظائف الحيوية، مثل الحمض النووي وتكاثر الخلايا وانقسامها. لقد بدا أنّه من غير المعقول تقريبا أنّ الكثير من الجينات يمكن أن تختفي ببساطة دون أيّة عواقب ظاهرة/ ضارّة.

بعد اجراء مجموعة من الإختبارات، بدأ علماء المعاهد الوطنية للصحة في تجميعها ببطء، طُرِح تفسير لشفاء كِم بالصدفة. خلصوا الى أنّه يجب أن تكون خلية واحدة في جسمها قد عانت من حالة غير شائعة وعادة تحدث كارثة تسمّى Chromothripsis تمّ اكتشافها مؤخرا، وهي ظاهرة ينكسر فيها الكروموزوم فجأة ثمّ يتمّ اصلاحه، ممّا يؤدي الى اعادة ترتيب هائلة للجينات داخل ذلك الكروموزوم. تكون التأثيرات في الجسم غير ذات أهمية بشكل عام، إذا ماتت الخلية على الفور. أو تكون رهيبة، إذا كان الحمض النووي المعاد ترتيبه منشطا للسرطان في الجينات المسببة له.

لكنّه في جسد كِم تبيّن أنّ Chromothripsis له نوع آخر من التأثير. لم تنمو الخلية المتحورة بشكل طبيعي فحسب، ولكن تمّ التخلص من نسخة *CXCR4* المريضة. كانت الخلية خالية من الجين المسبب لمتلازمة WHIM.

لكنّ حظّ كِم الأعمى لم ينتهِ عند هذا الحدّ. قرّر علماء المعاهد الوطنية للصحة أنّ الخلية المحظوظة لا بُدّ أنّها جذعية مكوّنة للدم. وهي نوع من من خلايا الدم في الجسم ولها امكانات غير محدودة تقريبا للتكاثر والتجديد الذاتي. نقلت تلك الخلية على طول كروموزومها المعاد ترتيبه الى كافة الخلايا المتولدة، وهذا يعني عمليا أنّه في نهاية المطاف إعادة ملِء نظام كِم المناعي باكمله بخلايا دم بيضاء جديدة صحيّة خالية من طفرة *CXCR4*. إنّ تسلسل الحوادث هذا، الذي صعب عليّ في البداية استيعابه وأنا استمع

لشروحات الباحثين المعنيين، كان عمليا قد قضى على المرض، الذي ألمّ بكِم منذ ولادتها.

كما كتب الباحثون، الذين درسوا حالة كِم في ملخصاتهم عنها، بأنّها استفادت من "تجربة لم يسبق لها مثيل في الطبيعة" حيث خضعت خلية جذعية واحدة لطفرة عشواء خلصت الخلية وجميع نسلها من جين المرض. ببساطة، كان ذلك حدثا مباركا، لأنّه لو كان بشكل مختلف لكان من الممكن أن يقتل كِم، لكنّه بدلا من ذلك أنقذ حياتها.

لفهم مدى الصدفة في هذه النتيجة، تصوّر أنّ الجينوم البشري هو جزء كبير من البرامج. في حالة كِم، احتوى البرنامج على حرف واحد من الرمز الخاطئ من بين ما يقرب من 6 مليارات من الرموز، التي تكوّن مجموع البرنامج. ولغرض استكشاف المشكلة واصلاحها، لن يكون ذلك فقط بحذف أجزاء كبيرة من التعليمات البرمجية بشكل عشوائي والهجوم على اجزاء أخرى. لن يفشل ذلك بشكل شبه مؤكد في تصحيح الخطأ الأصلي، ولكن من المرجّح أن يخلق مشاكل اخرى في أيّة محاولات عمياء لتصحيح الخطأ. فقط، إذا كنت محظوظا بشكل لا يُصدّق، فالنجاح هو احتمال واحد الى مليون أو حتى الى مليار. هل ستحذف قطعة تحتوي على الخطأ الإملائي في الرمز والقيام بذلك بطريقة لا تخرّب الوظيفة الحاسمة للبرمجيّات؟ باختصار، هذا ما حدث في جينوم كِم، باستثناء أنّ المبرمج الأعمى في هذه الحالة كان هو الطبيعة ذاتها.

ورغم أنّ حالة كِم أمر لا يُصدّق، فإنّ الأمر الأكثر إثارة هو أنّها ليست وحدها. بالمناسبة، إنّ حالتها هي الحالة الوحيدة المُبلغ عنها لمريض تمّ علاجه عن طريق التكسير التلقائي للكروموزوم وإصلاحه. الأدبيات العلمية مليئة بأمثلة أخرى لمرضى كانوا في تلك الحال وشُفوا جزئيّا أو كليّا من مرض وراثي بطريقة عرضية يمكن تسميتها المراجعة التلقائية للجينوم Accidental, Spontaneous “Editing” of the Genome. وعلى سبيل المثال تمّ في التسعينات تشخيص مريضين في نو يورك بأنّهما يعانيان من اضطراب وراثي يُسمى نقص المناعة المشتركة الشديد SCID

المعروف ايضا باسم مرض "فتى الفقاعة" Bubble Boy بسبب البيئات المعقمة التي يعاني منها بعض الأطفال للحدّ من تعرّضهم لمسببات الأمراض. بسبب العزلة المدقعة أو اشكال العلاج الجريئة، عادة ما يموت مرضى SCID قبل أن يبلغوا من العمر عامين. ومع ذلك، كان مريضان من نو يورك استثناء من هذه القاعدة الرهيبة. ظلا بحالة صحية فائقة في سنّ المراهقة والبلوغ. السبب في كلتي الحالتين هو أنّ خلايا المرض قد صحّحت تلقائيا الطفرة المسبّبة للأمراض في جين يُسمّى *ADA*. وقد حصل ذلك دون تعكير صفو ما تبقى من الجين أو الكروموزوم.

هناك حالات مماثلة عن التعديل الجيني الطبيعي، الذي عالج أمراضا وراثية أخرى مثل متلازمة Wiskott-Aldrich Syndrome. وهذا اضطراب يشفى منه 10% الى 20% عن طريق التصحيح الجيني التلقائي Spontaneous Genetic Correction للتضخم ولأمور اخرى في الكبد، تسمّى Tyrosinemia. كما في بعض الأمراض الجلدية، يكون وجود الخلايا المعدّلة وراثيا مرئيا للعين المجردة. وبشكل مثير للذكريات تسمّى حالة Ichthyosis with Confetti السمّاك بالنثار. وعلى سبيل المثال هناك حالات يترك فيها المرض الجلدي بقعا حمراء مصحوبة بقشرة على جلد الضحايا. تحمل الخلايا في هذه المناطق جينات الطفرة، لكنّ الخلايا الموجودة في بقية الجلد السليمة المحيطة بها، تمكنت من إصلاح الطفرة.

ومع ذلك وبشكل عام، فإنّ احتمالات الشفاء التلقائي من امراض الجينات ضئيلة. لن يعاني معظم المرضى أبدا من معجزة تغيير جينوماتهم بالطريقة الصحيحة تماما، في الأنواع الصحيحة من الخلايا وفي الأنسجة الصحيحة. تبقى مراجعة الجينات وتصحيحها بشكل طبيعي أمرا شاذّا. بعض الحالات الطبية المثيرة للإهتمام التي شملت حفنة من المرضى، لا تتعدى فرصة ربح "اليانصيب الجيني" Genetic Lottery، لا أكثر ولا أقلّ.

ولكن ماذا لو لم يكن التعديل الجيني مجرد حدث عفوي؟ ماذا إذا كان لدى الأطباء طريقة لإصلاح الطفرات الضارة التي تسبّب WHIM

Syndrome أو SCID أو Tyrosinemia تيروزين الدم، أو أيّ مرض وراثي آخر؟

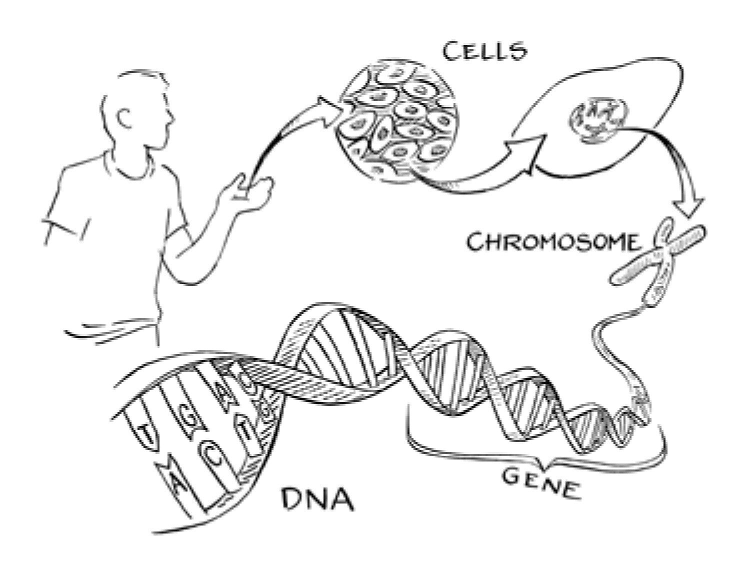
بالنسبة للعديد من العلماء، بمن فيهم أنا نفسي، كانت حالات مثل حالة كِم مثيرة ليس فقط لأنّها كشفت عن القوة العلاجية للجين الطبيعي لإصلاح الخطأ، ولكن ايضا لأنّها سلطت الضوء على مسار محتمل للتدخل الطبي، أي طريقة لعكس آثار الأمراض الوراثية وتصحيح الأخطاء الإملائية في حروف الجينوم بشكل عقلاني ومقصود. أظهرت قصص الحظ أنّ التعديل الجيني المقصود سيكون ممكنا إذا كان العلماء يمتلكون المعرفة الجينية وأدوات التكنولوجيا الحيوية لسحبه.

لعقود مضت وقبل وقت طويل من دخولي الى هذا الميدان، كان الرجال والنساء من العلماء والباحثين قد جاهدوا في دراسة علوم الحياة لاكتساب هذه المعرفة وتطوير هذه الأدوات. في الواقع، كان العلماء يحلمون بتعديل الجينات العلاجي منذ فترة طويلة. لقد ادركوا أنّ الطبيعة قدّمت القرائن لنشوء هذه الفكرة، وجعل هذا النوع من التكنولوجيا ممكنا. ومع ذلك، يحتاج الباحثون أوّلا الى فهم الجينوم نفسه وما هي مكوّناته وكيف تمّ بناؤه والأهم، كيف يمكن تعديله وتحويره والتلاعب به. من خلال هذه المعرفة الأساسية فقط، يمكنهم ويمكن احفادهم من المهتمين بالعلوم، الإقدام على الخطوات الأولى. إنّ منعهم من ذلك، يعني منع الناس بخلاف كِم، وجعلهم مسلوبي الإرادة ولا قوة لهم لمعالجة أنفسهم.

الجينوم مصطلح صاغه عالم النبات الألماني هانز وِنكلر عام 1920، وربّما قصد به حامل الجينات والكروموزوم. لقد أشار الى المجموعة الكاملة من التعليمات الجينية الموجودة داخل الخلية، خاصة المتطابقة بين خلية وأخرى داخل أيّ كائن، ما عدا في بعض الأحيان كحدوث الطفرة. يخبر الجينوم جميع الكائنات الحية كيف تنمو وكيف تحافظ على نفسها وكيف تنقل الجينات الى سلالتها من الأبناء والبنات.

يوجه الجينوم الكائن الحي لكي ينمو زعانف وخياشيم تسمح له بالحركة والتنفس تحت الماء. كما يوجه الجينوم كائنا آخر لإنتاج الأوراق والكلوروفيل الذي يسمح له بجمع الطاقة من ضوء الشمس. جوهرنا الكامل من الصفات الجسدية، البصر والطول ولون الجلد والإستعداد للأمراض، وما الى ذلك هي نتيجة المعلومات المشفرة في جينوماتنا.

يتكوّن الجينوم من جزيء يُسمى حمض Deoxyribonucleic أو الحمض النووي، الذي يتكوّن من أربع كتل بناء مختلفة تُسمى نوكليوتايدات ويُرمز لها بالحروف الأربعة وهي A, G, C, T اختصارا للمجموعات الكيميائية، المعروفة أيضا باسم "القواعد". وهذه تشمل Adenine الأدنين A وGuanine الگوانينG وCytosine السايتوزين C وThymine الثايمين T، التي تميّز المركبات الأربعة. ترتبط أحرف هذه الجزيئات في خيوط مفردة طويلة. إثنان من هذه الخيوط تتجمّع لتشكّل التركيب اللولبي المزدوج الشهير للحمض النووي.



الحمض النووي هو لغة الحياة

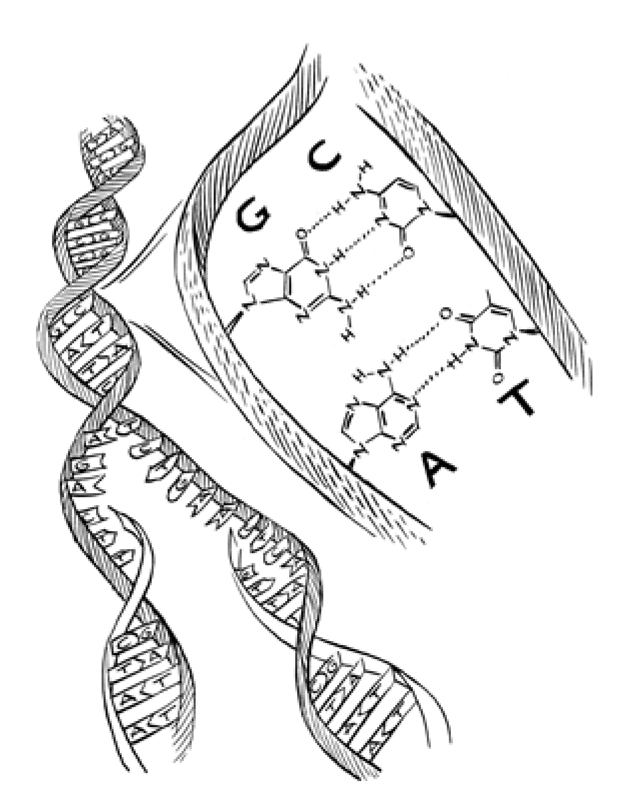
يشبه اللولب المزدوج الى حدّ ما سلما ملتويا في دوامة ملتفة طويلة. يلتف شريطان من الحمص النووي حول بعضهما البعض على طول محور مركزي مع وجود عمود فقري مستمر من السكر والفوسفات لكلّ شريط خارج اللولب. ويشكلان معا القضبان الجانبية للسلم. يضع هذا الترتيب

القواعد الأربعة المختلفة في داخل اللولب وتكون بارزة من الداخل وتلتقي عن المنتصف، مكوّنة ما يشبه درجات السلم. السمة الأنيقة للهيكل هذا هي المجموعة الكيميائية، التي تربط الخيطين معا في كلّ جزء، كنوع من الغراء الجزيئي. دائما يتزاوج الحرف A من خصلة واحدة مع الحرف T على الشريط/الخيط الآخر، ويتزاوج الحرف G دائما مع الحرف C. وهذه هي الأزواج الأساسية.

يكشف اللولب المزدوج بشكل جميل عن الأساس الجزيئي للوراثة. هذه هي الطريقة التي يمكن بها لمواد بسيطة نسبيّا مثل الحمض النووي أن تنقل معلومات الجينات الى خليتين إبنتيتين Two Daughter Cells عند انقسام الخلية، وكيف يتم ذلك وتنتشر المعلومات بشكل أكبر الى كلّ خلية في النبات أو الحيوان بأكمله. وحتى لا تنقطع السبل بالجزيء والقواعد، تتحكم الخلية في كيفية تجميع هذه الخيوط A مع G وT مع C، حيث تعمل كلّ خصلة كقالب مثالي للزوج المتطابق. قبل تكاثر الخلايا بوقت قصير، يتمّ فصل الخيطين بواسطة إنزيم "يفكّ ضغط" الحلزون المزدوج في أسفل منتصفه. تتراكم بعد ذلك الأنزيمات الأخرى مكوّنة حبلا شريكا جديدا لكلّ خصلة على حدة باستخدام نفس قواعد الإقتران الأساسية، ممّا يؤدي الى نسختين دقيقتين من نسخة الحلزون المزدوج الأصلية.

تزامن اهتمامي الشخصي بالحلزون المزدوج للحمض النووي باكتشاف أنّ العلماء بإمكانهم أن يتعلموا عن الجزيئات الصغيرة جدا من خلال استعمال المجاهر الضوئية القوية. أتذكّر أنّني عدت الى منزلي من المدرسة ذات يوم حين كنت في سن 12 عاما أو نحو ذلك، فوجدت نسخة قديمة ممزقة من كتاب جَيمس واتسُن بعنوان "الحلزون المزدوج" *The Double Helix* ملقاة على سريري. كان من عادة أبي أن يلتقط لي من حين لآخر أحد الكتب المستعملة لعله يوقد في نفسي شرارة أيّ اهتمام. إعتقدت أنّ الكتاب كان رواية پوليسية، وهو ما كان حقا، فوضعته على الرّف لبضعة اسابيع. وحين خطر لي عصر يوم سبت ممطر أن اتصفحه، وجدت أن سرد واتسُن أكاديمي مذهل كان قد وضعه بالتعاون مع فرانسس كرِك، وهو الأمر

الذي مكّنهما من الإعتماد الحاسم على البيانات، التي جمعتها روزلِند فرانكلِن، لاكتشاف هذا التركيب الجزيئي الجميل والبسيط. شعرت بأوّل دفعات الإهتمام، التي ستنقلني في النهاية وترشدني الى مسار مماثل. بعد سنوات عديدة كنت سأبدأ مسيرتي العلمية الخاصة من خلال تحديد بعض من أوّل هيكل ثلاثي الأبعاد لجزيئات الحمض النووي الريبي RNA، وهو الأكثر تعقيدا.



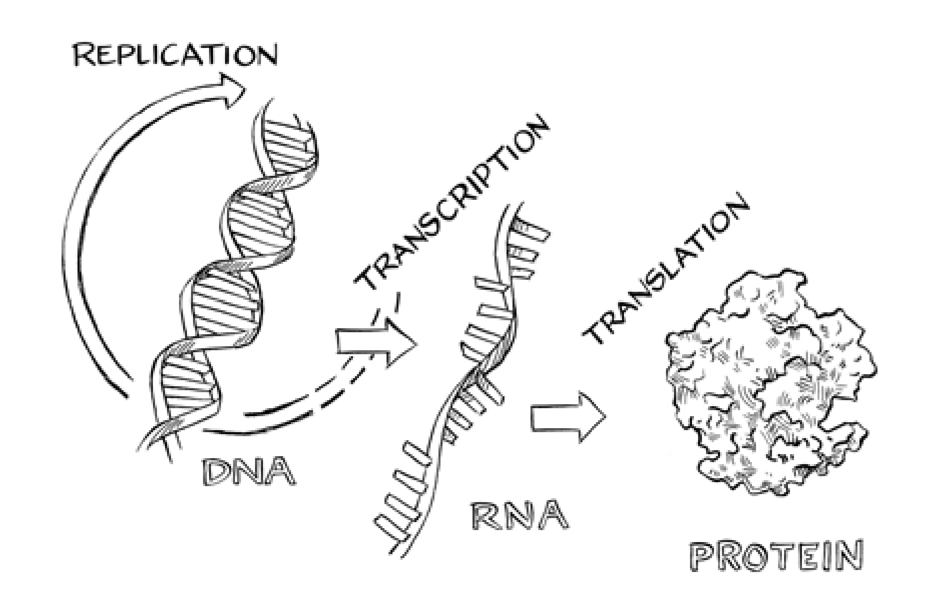
هيكل الحلزون المزدوج للحمض النووي

في السنوات التي تلت اكتشاف واتسُن وكرِك، سعى العلماء لفهم ما هية بنية هذا الجزيء البسيطة نوعما وكيف يمكن للمكوّنات الكيميائية ترميز المعلومات وشرح ما هو متعدّد من ظواهر الحياة البايولوجية. وكما اتضح فإنّ الحمض النووي يشبه الى حدّ كبير لغة سريّة لكلّ تسلسل محدّد من الحروف، يقدّم تعليمات لإنتاج پروتين معيّن داخل الخلية. ثمّ تنتقل هذه الپروتينات لتقوم بمعظم الوظائف الحيوية في الجسم مثل تحليل الطعام والتعرّف على مسببّات الأمراض وتدميرها واستشعار الضوء، والى غير ذلك.

يتمّ تحويل التعليمات الواردة في الحمض النووي الى پروتينات وخلايا استخدام جزيء وسيط حاسم وثيق الصلة يُسمى الحمض الريبي Ribonucleic أي RNA، الذي يتم انتاجه من قالب DNA عبر عملية تسمى النسخ Transcription. يحتوي الحمض النووي الريبي على 3 من نفس أحرف الحمض النووي. ويتمّ استبدال حرف T للثايمين بالحرف U أي اليوراسيل Uracil. واضافة الى ذلك يحتوي السكّر الذي يشكّل العمود الفقري للحمض النووي الريبي ذرة أوكسجين أكثر من السكّر الموجود في الحمض النووي. ومن هنا جاء إسم الحمض النووي الريبي منقوص الأوكسجين *Deoxy* ribonucleic Acid. يعمل الحمض النووي الريبي كرسول ينقل المعلومات من النواة، حيث يتم تخزين الحمض النووي، الى المناطق الخارجية من الخلية، حيث يتمّ انتاج الپروتينات، في عملية تسمى الترجمة Translation. تستخدم الخلايا سلاسل طويلة من الحمض النووي الريبي، التي تنتجها أجزاء منفصلة من الحمض النووي، امتدادات من التعليمات البرمجية تُسمّى الجينات، لبناء جزيئات پروتين فردية. إنّ كلّ 3 أحرف من RNA عند قراءتها معا، تساوي أمينو Amino واحدا من الأحماض الأمينية. وهذه الأحماض الأمينية هي اللبنات الأساسية للپروتينات. تختلف الجينات ومنتجات الپروتين المقابلة عن بعضها البعض بواسطة تسلسل النوكليوتايدات Nucleotides في الجينات والأحماض الأمينية في الپروتينات. هذا التدفق الكلي للمعلومات الجينية من DNA الى RNA الى الپروتين، هي ما يُعرف Central Dogma of Molecular Biology "العقيدة المركزية للبايولوجيا الجزيئية." وهي اللغة المستخدمة للتواصل والتعبير عن الحياة.

يختلف حجم الجينوم وعدد الجينات، التي يحتويها بشكل كبير عبر ممالك الحياة المختلفة. معظم الفايروسات، على سبيل المثال لديها فقط ملف يحتوي على بضعة آلاف من الأحرف الخاصة بـ DNA (أو RNA، حيث لا تحتوي بعض الجينومات الفايروسية على DNA) بل تحتوي على حفنة صغيرة من الجينات. وعلى النقيض من ذلك، فإنّ الجينومات هي ملايين الحروف الطويلة وتحتوي على 4000 جينا. جينوم الذبابة يحتوي على

14000 جينا تنتشر عبر مئات الملايين من ازواج قاعدة الحمض النووي. أمّا الجينوم البشري ففيه حوالي 3.2 مليار حرفا من الحمض النووي، مع حوالي 21000 جينا مشفرا للپروتين. ومن المثير للإهتمام أنّ حجم الجينوم ليس مؤشرا دقيقا لتعقيد الكائن الحي. الجينوم البشري هو نفس طول جينوم الفأر أو الضفدع تقريبا، وأصغر بعشر مرات من جينوم السمندل Salamander وأكثر صغرا بحوالي 100 مرّة من جينومات بعض النباتات.



العقيدة المركزية للبايولوجيا الجزيئية

تقوم الأنواع المختلفة بتجميع جينوماتها بطرق مختلفة الى حدّ كبير. في حين أنّ معظم الجينومات البكتيرية موجودة داخل الخلية في قطعة واحدة مستمرة من الحمض النووي، يتكون الجينوم البشري من 23 قطعة متميّزة تسمى الكروموزومات، وتتراوح أطوالها من 50 الى 250 مليون رسالة. وكسائر خلايا جميع الثدييات تقريبا، تحتوي الخلايا البشرية بشكل طبيعي على نسختين من كلّ كروموزوم، واحدة من الأب والأخرى من الأم. يساهم كلّ والد بـ 23 كروموزوما، ممّا يعطي النسل ما مجموعه 46 كروموزوما. (توجد استثناءات لهذه القاعدة. الأفراد الذين يعانون من متلازمة داون Down Syndrome، على سبيل المثال، لديهم نسخة ثالثة من الكروموزوم رقم 21.) يمكن العثور على المجموعة الكاملة من

الكروموزومات في كلّ خلية من خلايا الجسم تقريبا (خلايا الدم الحمراء هي الإستثناء لأنّها تفتقر الى النواة). لكنّ النواة ليست كذلك المكان الوحيد في الخلية حيث يوجد الحمض النووي. يتضمّن الجينوم البشري أيضا كروموزوم صغير منفصل، يحتوي على 61 ألف حرفا فقط من الـ DNA وموجود في الميتوكوندريا Mitochondria، وهي البطاريات المنتجة للطاقة في الخلية. وعلى عكس الشفرة الوراثية الموجودة في الكروموزومات الأخرى، فإنّ الحمض النووي للميتوكوندريا موروث حصريا من الأمّ.

الطفرات في أيّ زوج من ازواج الكروموزومات النووية الثلاثة والعشرين أو في كروموزوم الميتوكوندريا، يمكن أن تسبّب مرضا وراثيّا. أبسط طفرة هي الإستبدال Substitution، أي استبدال نوكليوتايد واحد يمكن أن يعطّل الجين ويتسبّب في انتاج خلل في الپروتين. على سبيل المثال، في مرض فقر الدّم المنجلي Sickle Cell Disease، وهو اضطراب وراثي في الدم يتمّ نتيجة تحوّر الحرف السابع عشر من الجين المعروف باسم بِتا گلوبين من A الى T. عند ترجمتها الى احماض أمينية، تنتج هذه الطفرة في الأحماض الأمينية الگلوتومات Glutamate، التي يتم استبدالها بالحمض الأميني فالين Valine في منطقة حرجة من پروتين الهيموگلوبين الناقل للأوكسجين والمكون من خلايا الدم الحمراء. عواقب هذا التغيير الصغير في الپروتين، بفارق 10 ذرات فقط من بين مجموع 8 آلاف، تكون رهيبة. تلتصق جزيئات الهيموگلوبين المتحولة ببعضها البعض وتشكل خيوطا غير طبيعية تغيّر شكل اللون الأحمر لخلايا الدم، مّما يؤدي الى فقر الدم، وزيادة خطر الإصابة بالسكتة الدماغية وسهولة العدوى وآلام العظام الشديدة.

إنّ مرض الخلايا المنجلية هو مثال على مرض وراثي متنحّ Recessive. هذا يعني أنّ كلي النسختين من جين HBB للفرد يجب أن تحمل الطفرة لكي يتأثر هذا الشخص. إذا كانت نسخة واحدة فقط حصل فيها التعديل، يمكن للجين الذي لم يتعرّض للطفّرة Nonmutated Gene إنتاج ما يكفي من الهيموگلوبين الطبيعي للتغلب على الآثار السلبية

للهيموگلوبين الذي تعرّض للطفرة Mutated Hemoglobin. يحمل بعض الناس نسخة واحدة من جين HBB الحامل لصفات الخلية المنجلية. ومع ذلك، وبينما لا يتأثرون في العادة من هذه الحالة، فلا يزال بإمكانهم تمرير/إيراث طفرة الجين الى نسلهم.

تظهر الأمراض الوراثية الأخرى وراثة سائدة. وهذا يعني أن مجرّد نسخة واحدة من الجين المتحوّر تكفي لتسبب المرض. أحد الأمثلة على ذلك متلازمة WHIM وفيها الحرف الألف من الجينCXCR4 قد تحوّر من C الى T. يخلق الجين المتعرض للطفرة فرطا من نشاط الپروتين، يسيطر على عمل الجين السليم.

يُعدّ مرض فقر الدم المنجلي ومتلازمة WHIM مثالين لعوامل الأمراض الوراثية التي تسببها طفرات الإستبدال البسيطة (التبادل الخطأ لحرف واحد من الحمض النووي بحرف آخر). ولكن يمكن للأمراض الوراثية ايضا أن تكون نتيجة لعمليات الإدخال أو الحذف Insertions or Deletions في الحمض النووي. على سبيل المثال التنكّس العصبي للإضطراب المعروف باسم مرض Neurodgenerative Disorder Huntington الناتج عن طفرة من HTT حيث تتكرّر الأحرف الثلاثة نفسها من الحمض النووي أيضا مرّات عديدة. يجعل هذا خلايا الدماغ تنتج پروتينات غير طبيعية تتلفها تدريجيّا. على العكس من ذلك، فإنّ عمليات الحذف هي السبب في أكثر من غيرها في نوع شائع من التليف الكيسي Cystic Fibrosis، وهو مرض وراثي يهدّد الحياة ويؤثر في المقام الأوّل على الرئتين. حذف ثلاثة أحرف من الشفرة الجينية ينتج عنه جين CFTR، وهو پروتين يفتقر الى حمض أميني مهم ولا يعمل بشكل صحيح. تحدث امراض أخرى عند ظهور أجزاء مقلوبة من الجين (أي عندما يظهر بترتيب عكسي) أو حين يتمّ تكرار مقاطع أو حتى كروموزومات باكملها عن طريق الخطأ أو يتمّ حذفها.

نحن نعرف الأسباب الجينية للعديد من الأمراض نسبيّا بفضل ظهور تسلسل حديث للحمض النووي. وهي عملية مكّنت العلماء من قراءة

محتويات الجينوم البشري وتسجيلها حرفا بحرف. بدأ العلماء بعد ذلك في تطوير طرق التسلسل الأولى في السبعينات والبحث الجاد عن الأسباب الجينية الجذرية وتحديدها، لما كان يُعرف آنذاك بأكثر الإضطرابات الوراثية شهرة. عند الإنتهاء من مشروع الجينوم البشري، شكّل ذلك المجال قفزة نوعية لذوي الخبرة. وابتداء من عام 1990، تعاون العلماء حول العالم مع بعضهم البعض لوضع تسلسل الجينوم البشري بأكمله. كان هذا المشروع سهل التطوير بواسطة تقنية جديدة سمحت للباحثين باستنساخ قطع كبيرة من الحمض النووي البشري في الخميرة، وكذلك من خلال التحسينات التقنية في المختبرات والتطورات في الخوارزميات الحسابية المعقدة، التي ساعدت في تحليل بيانات التسلسل. في عام 2001 وبعد جهود جبارة زادت كلفتها عن 3 مليارات دولارا، كانت المسودة الأولى للجينوم جاهزة فتمّ نشرها.

منذ الإنتهاء من مشروع الجينوم البشري The Human Genome Project، اصبحت عملية تسلسل الحمض النووي والجينوم الكامل سريعة بشكل مذهل ورخيصة وفعّالة في ذات الوقت. لقد حدّد العلماء بدقة أكثر من 4 آلاف نوعا مختلفا من طفرات الحمض النووي، التي يمكن أن تسبب أمراضا وراثية. يمكن أن يُخبر تسلسل الحمض النووي الأفراد فيما إذا كانوا معرضين لخطر مرتفع في تطوّر انواع معينة من السرطان. وأمكن ذلك في مساعدة تكييف علاجات محددة أفضل تتطابق مع الخلفيات الجينية لمختلف المرضى. وعلاوة على ذلك، أصبح تحليل تسلسل الحمض النووي تجاريا مسألة سائدة وتكلف بضع مئات من الدولارات لكلّ اختبار. وكما يفعل الملايين من الأفراد، الذين اختاروا تحليل الجينوم الخاص بهم ببساطة، يكون ذلك عن طريق اسقاط عينة من اللعاب في قنينة خاصة وارسالها بالبريد. ساعد الإنفجار الناتج عن البيانات الباحثين لتحديد ارتباطات مهمة بين آلاف المتغيّرات الجينية وعدد من السمات الجسدية والسلوكية.

في حين أنّ تسلسل الجينوم يمثل تطورا هائلا في دراسة الأمراض الوراثية، فهو في النهاية أداة تشخيصية وليس شكلا من اشكال العلاج أو

المعالجة. لقد سمح لنا بمعرفة كيفية كتابة الأمراض الوراثية في الحمض النووي، لكنّه تركنا عاجزين عن تغيير تلك اللغة. بعد كلّ شيء، إنّه شيء واحد أن تتعلم كيف تقرأ، لكنّه مختلف تماما أن تتعلم كيف تكتب. لذلك يحتاج العلماء الى مجموعة مختلفة تماما من الأدوات.

ظلّ الباحثون يحلمون بعلاجات الأمراض القائمة على الحمض النووي منذ فترة طويلة بعد أن عرفوا عن الأمراض الوراثية. كما بدأ بعض العلماء الآخرين في تحديد الأسباب الجذرية للإضطرابات الوراثية، وكان البعض الآخر يتابع بحماس تقنيات جديدة لعلاج تلك الآلام، تتجاوز اعطاء المرضى أدوية للتخفيف مؤقتا من الآثار الضارة لجين متحوّر، ولكن عن طريق اصلاح الجين نفسه بقصد عكس مسار المرض بشكل دائم. لنأخذ مثالا واحدا شائعا للأسف لعلاج مرض الخلايا المنجلية Sycle Cell Disease بنقل الدم المتكرر واستخدام هيدروكسييوريا Hydroxyurea وزرع نخاع العظام. ألن يكون من الأفضل استهداف طفرة الحمض النووي المُسبّبة للمرض نفسها؟

أفضل حلّ لعلاج الأمراض الوراثية في رأي هؤلاء الباحثين الأوائل، سيكون باصلاح الجين المُعاب/المحوّر والقيام عمدا بما قامت به الطبيعة عرضا عندما عالجت حالة كِم والمرضى القلائل الآخرين المحظوظين مثلها، من الذين أتينا على ذِكرِهم. بالنسبة لهؤلاء العلماء، فإنّ فكرة علاج الأمراض الوراثية من خلال إعادة كتابة الشفرة الجينية المحوّرة بدا مستحيلا. إنّ إصلاح الجين المعاب يشبه العثور على إبرة في كوم قشّ، ثمّ إزالة تلك الأبرة دون ازعاج خصلة واحدة من القش الخاضع للمعالجة. لقد فكّروا في أنّ بإمكانهم إحداث تغيير مماثل بإضافة جينات بديلة بالكامل الى الخلايا التالفة. كان السؤال هو، كيف يمكنهم ايصال تلك الشحنة الثمينة وتسليمها الى جينوم المريض؟

لقد استوحوا الفكرة جزئيا من القدرة الخارقة للفايروسات في لصق جينات جديدة تحمل المعلومات للحمض النووي في الخلايا البكتيرية. لقد راودت هذه الفكرة الأذهان للعلاج الجيني المبكّر وبأنّ بإمكان الأطباء استخدام الفايروسات لتقديم العلاج للجينات البشرية. جاءت أولى

المحاولات التي نُشِر عنها في أواخر الستينات على يد ستانفيلد روجرز. وهو طبيب أمريكي كان يدرس فايروس يسبّب الثآليل في الأرانب Shope Papillomavirus. كان روجرز مهتمّا بشكل خاص بأحد جوانب فايروس شوپ، الذي يتسبب في إصابة الأرانب بإفراط انتاج الأرجيناز Arginase، وهو انزيم تستخدمه اجسامها لتحييد آثارالأرجينين Arginine، الحمض الأميني الضار. كان لدى الأرانب المريضة فيض من الأرجيناز في انظمتها، وآرجينين أقلّ بكثير من الأرانب السليمة. وما هو أكثر من ذلك، وجد روجرز أنّ الباحثين، الذي تعاملوا مع الفايروس قد اصيبوا هم أيضا بمستويات أقلّ من الأرجينين في دمائهم. وعلى ما يبدو كان الباحثون قد اصيبوا بعدوى من الأرانب، نجمت عنها إلتهابات أدت الى تغيّرات دائمة في أجسامهم.

إشتبه روجرز في أنّ فايروس Shope كان ينقل جينا لزيادة انتاج الأرجيناز في الخلايا. كما اندهش من قدرة الفايروس لنقل معلوماته الجينية بشكل فعّال. بدأ يتساءل عمّا إذا كان يمكن للنسخة المهندسة أن تعطي جينات أخرى مفيدة. وبعد مرور سنوات عديدة، تذكّر روجرز بأنّه، "كان من الواضح أنّنا اكتشفنا علاجا وسيطا يبحث عن مرض."

لم يكن على روجرز الإنتظار طويلا حتى يأتي المرض لاختبار نظريته. بعد بضع سنوات ظهرت حالتا اضطراب وراثي سُمّي فرط الأرجنين في الدم Hyperargininemia لدى فتاتين ألمانيتين. ومثل الأرانب المصابة بفايروس Shope الورم الحليمي، كان لدى الفتاتين مستويات غير طبيعية من الأرجينين، بدلا من وجود مستويات منخفضة بشكل غير عادي من الأحماض الأمينية، التي كانت مستوياتها عالية للغاية. إنّ جين المريضتين لإنتاج الأرجيناز، وهو الجين الذي شكّ روجرز به أنّه تمّ نقله عن طريق فايروس Shope، كان إمّا مفقودا أو متحوّرا.

إنّ اعراض فرط الأرجينين في الدم، المشار اليه في اعلاه، مروّعة. إنّها تشمل تدريجيّا زيادة التشنجات والصرع والتخلف العقلي الشديد. لكن كانت هناك فرصة للتدخّل المبكّر، خاصّة بالنسبة للفتاة الأصغر سنّا من بين المريضتين الألمانيتين، قد تجنبهما أسوأ آثار المرض. قام روجرز ومعاونوه

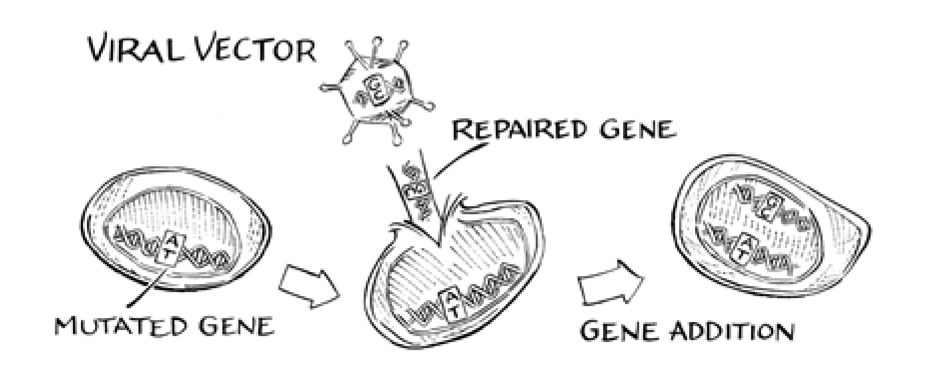
الألمان بمعالجة الفتاتين باستخدام Shope وحقن جرعات كبيرة من فايروس الأرانب المنقّى مباشرة في مجرى الدّم.

ولسوء الحظ، كان العلاج الجيني التجريبي، الذي أجراه روجرز، مخيّبا للآمال، ليس بالنسبة له ولكن على وجه الخصوص للفتاتين المريضتين وعائلتيهما. كان للحقن تأثير ضئيل على أيّ من الفتاتين، ولكن عكس ذلك بالنسبة الى روجرز نفسه. لقد تمّ انتقاده على نطاق واسع من قبل العديد من العلماء للإقدام على اجراءات تُعتبر متهورة وسابقة لأوانها. سوف تظهر الأبحاث اللاحقة أنّه، على عكس نظرية روجرز، فإنّ فايروس Shope لم يحتوي على جين الأرجيناز. وهكذا لم يكن مفيدا في علاج فرط أرجينين الدم، في المقام الأول.

على الرغم من أنّ روجرز لم يحاول بعدها أبدا العلاج الجيني مرة أخرى، إلّا أنّ نهجه في استخدام الفايروسات كوسيلة لتوصيل الجينات، أي كنواقل، اعتبرها العلماء ثورة في مجال علم الأحياء. صحيح أنّ تجربة روجرز قد فشلت، لكنّ الفرضية التي جاء بها أساسية اثبتت صلتها. ولا تزال النواقل الفايروسية واحدة من أكثر الطرق، التي نعرفها، فعاليّة في إدخال الجينات في جينوم الخلية، وبالتالي تغيير الشفرة الجينية للكائنات الحية.

تجعل بعض السمات المحددة الفايروسات فعالة كنواقل. بدأ، يجب أن نتذكر بأنّ الفايروسات قد طوّرت خدعا لتكون فعالة بشكل لا يُصدّق في التسلل الى الخلايا مهما كان مكانها. لطالما كانت الحياة موجودة لكافة الكائنات من جميع الممالك الحيّة، بما فيها البكتريا والنباتات والحيوانات، وما الى ذلك. كان عليها أن تتعامل مع طفيليات الفايروسات، التي يتمثل هدفها الوحيد، في اختطاف الخلايا وادخال الحمض النووي الخاصّ بها فيها، وخداع الخلايا لخلق المزيد من نسخ الفايروس. لقد تعلمت الفايروسات على مدى الدهور كيف تستغل عمليا كلّ نقطة ضعف في نظام دفاع الخلية، ولديها ستراتيجيات متقنة لإفراغ حمولتها الجينية في داخل الخلية. وبناء عليه تعتبَر الناقلات الفايروسية أدوات موثوقة بشكل مذهل، بحيث يمكن للباحثين، الذين يتعاملون مع النواقل الفايروسية، إيصال الجينات الى الخلايا

المستهدفة بكفاءة تقترب من 100%. بالنسبة للعلماء المتخصصين بالإستخدام العلاجي، فإنّ النواقل الفايروسية هي أفضل (حصان طروادة) يمكنهم تسخيره في عملياتهم.



العلاج الجيني باستخدام الناقلات الفايروسية

لا تتقن الفايروسات فقط كيفية الحصول على حمضها النووي داخل الخلية، ولكن أيضا كيف تجعل الشفرة الجينية الجديدة تلتصق. في عشرينات وثلاثينات القرن الماضي، وفي وقت مبكّر من أيام الأبحاث الجينية، التي ركّزت على البكتريا، كان العلماء في حيرة بشأن قدرة الفايروسات البكتيرية على الظهور على ما يبدو من العدم وتسبّب الإلتهابات. أثبتت الأبحاث اللاحقة أنّ هذه الفايروسات يمكن في الواقع أن تلصق جينومها في الكروموزوم البكتيري وتكمن هناك، دون أن يتم اكتشافها، حتى تصبح الظروف مواتية لتبدأ ملف عدوى عنيفة. الفايروسات القهقرية Retroviruses، وهي فئة كبيرة من الفايروسات التي تشمل فايروس نقص المناعة البشرية HIV، الذي يفعل نفس الشيء في البشر، تربط مادتها الجينية في جينوم الخلايا المصابة. هذه الخاصيّة الضارة تجعل الفايروسات القهقرية صعبة بشكل خاص للقضاء عليها لدرجة أنّها تركت علامة كبيرة على جنسنا البشري. إنّ 8% كاملة من الجينوم البشري، أي أكثر من 250 مليون حرف من الحمض النووي، هي من بقايا الفايروسات القهقرية القديمة، التي أصابت اسلافنا منذ آلاف السنين.

بعد المحاولات الأولى للعلاج الجيني في الستينات، دفع المجال بفضّل ثورة تنطوي على الحمض النووي المؤتلف Recombinant DNA، وهو أمر شامل مصطلح للشفرة الجينية المنتجة في المختبر، وليس في الطبيعة، الى إستخدم علماء التكنولوجيا الحيوية الجديدة أدوات وطرقا كيميائية حيوية جديدة. طوّر هؤلاء في السبعينات والثمانينات طرقا لقطع ولصق اجزاء من الحمض النووي في الجينوم وعزل تسلسلات جينيّة محددة. مكّنتهم تلك المحاولات من إدراج تحويل الجينات العلاجية الى فايروسات وإزالة الجينات الخطرة بحيث لا تضرّ الفايروسات الخلايا المصابة بعد الآن. حوّل العلماء في الأساس الفايروسات الى "صواريخ حميدة" مصمّمة لتوصيل الجينات العلاجية الى الأهداف المطلوبة، ولكن أكثر بقليل.

بحلول آواخر الثمانينات، وبعد أن نجح العلماء في إعادة تجهيز الفايروسات القهقرية كي تستخدم لإدخال الجينات المنتجة في المختبرات من الفئران، بدأ السباق لاختبار جين العلاج في العيادات على أشدّه. كنت في جامعة هارفرد في ذلك الوقت، لإجراء البحوث للحصول على درجة الدكتوراه في الكيمياء الحيوية. أتذكّر أنّني ناقشت مع زملائي في المختبر النبأ الذي أفاد بأنّ الفرنسي أندرسُن وزملاؤه في المعاهد الوطنية للصحة كانوا أوّل من وصل الى خطّ النهاية. لقد طوّروا نهجا واعدا لناقلات علاج بنسخة صحيّة من ديمِناز الأدينوسين ADA Adenosine Deaminase للجين الذي تحوّر عند المرضى، الذين يعانون من نقص المناعة المشترك الشديد ADA-SCID في خلايا دمهم. كان هدفهم استخدام العلاج الجيني للدمج الدائم لجين ADA غير المصاب بالطفرة في خلايا دم مرضى ADA-SCID، ممّا يسمح بانتاج البروتين المفقود، وهي الخطوة التي كان أندرسُن وزملاؤه يأملون في استخدامها لعلاج المرض. ولسوء الحظ، كانت نتائج هذه التجربة السريرية الرائدة غامضة. لم يؤذي الفايروس المعاد تجهيزه أيّا من المريضتين المتلقيتين للعلاج، أضف الى ذلك أنّ فعاليته كان من الصعب تحديدها. على سبيل المثال، زادت كلتا المريضتين مستويات الخلايا المناعية القابلة للحياة بعد اجراء الحقن. ولكنّ التحسن الذي شعرتا به يمكن أن يُعزى الى العلاجات الأخرى، التي كانتا تتلقيانها في ذات الوقت. واكثر من

ذلك أن عددا قليلا جدا فقط من خلايا المريضتين أظهرت أنّها تلقت فعلا الجين السليم ADA، ويبدو أنّ الفايروس، ربّما لم يكن فعالا للإرتباط بالجين، كما كان العلماء يأملون.

منذ ذلك الإختبار المبكر غير الحاسم منذ ما يقرب من ثلاثة عقود، شهد العلاج الجيني بعض التطورات الهائلة. التحسينات في تصميم النواقل الفايروسية والطرق المستخدمة لايصالها، أدت الى نتائج مشجعة للغاية للعلاج الجيني ADA في العشرات من مرضى SCID، وهناك أصدار تجاري منه إسمه Strimvelis، من المرجّح أن تتمّ الموافقة عليه قريبا. لقد تمّ تجريب العلاج الجيني في أكثر من 2000 حالة واكتملت أو بدأت اعتبارا من عام 2016. توسّعت قائمة الشروط المستهدفة بشكل كبير، وتتضمن الآن أمراضا وراثية أخرى أحادية الجين مثل التليف الكيسي ودوشين الحثل العضلي Duchenne Muscular Dystrophy والهيموفيليا Hemophilia وبعض اشكال العمى، وتزايد عدد امراض القلب والأوعية الدموية والعصبية. وفي الوقت نفسه هناك المجال الناشئ للعلاج المناعي للسرطان، حيث تتمّ مكافحة الأورام بخلايا محملة بالجينات التي تستهدف الجزيئات الخاصة بتلك الأورام. واعتبرت هذه المحاولات كواحدة من أكثر الإختراقات الواعدة لعلاج السرطان وإثبات أنّ العلاج الجيني لا يزال لديه الكثير ليساهم في مجال الطبّ.

ولكن على الرغم من الضجيج، فإنّ العلاج الجيني لم يكن الدواء الشافي، الذي يستخدمه الأطباء وعلقوا آمالهم عليه. في الواقع، يبدو في بعض الأحيان أنّ اضرار هذا العلاج أكثر من منافعه. تلقى الميدان الطبي صدمة عام 1999عندما توفي مريض بعد اصابته باستجابة مناعية هائلة لجرعة من ناقلات الفايروس. كنت في ذلك الوقت عضوة في هيئة التدريس في جامعة ييل وشاركت بعمق في مشاريع لتحديد مدى انتشار جزيئات الحمض النووي الريبي وآلية اختطاف البروتين في الخلايا. على الرغم من أنّ ميداني بعيد كلّ البعد عن العلاج الجيني، جعلني خبر تلك النتيجة الكارثية حزينة وصمّمت على العمل نحو فهم أعمق للفايروسات والخلايا.

ثمّ في أوائل القرن الحادي والعشرين، كان خمسة مرضى في تجربة العلاج الجيني في SCID المرتبط بـ X سرطان الدم، سرطان نخاع العظام. السرطانات الناتجة عن Retrovirus’s Errant Activation التنشيط الخاطئ للفايروس القهقري لجين الورم Oncogene، الجين المسبب للسرطان، تسبّب التنشيط المذكور في تكاثر الخلايا بشكل لا يمكن السيطرة عليه. أكّدت هذه الحادثة على المخاطر الكامنة في اعطاء المرضى كميات كبيرة من الأجسام الغريبة Foreign Agents والتشويش بشكل عشوائي على بضعة آلاف من رسائل الحمض النووي في جينومات أولئك المرضى. أتذكّر أنّني كنت أفكّر مع نفسي أنّ هذا النوع من الأبحاث السريرية مثير جدّا من حيث المبدأ، لكنّه بطبيعته ظهر ايضا محفوفا بالمخاطر.

العلاج الجيني في واقعه غير فعال أيضا لمجموعة واسعة من الحالات الوراثية التي لا تسبّبها الجينات المفقودة أو الناقصة. لا يمكن اصلاح هذه الحالات بمجرد توصيل جينات جديدة الى الخلايا. على سبيل المثال مرض الهنتنگتُن، Huntington’s Disease، الذي ينتج فيه الجين المتحوّل پروتينا غير طبيعي يتجاوز تأثير النسخة الصحية الأخرى من الجين تماما. بما أنّ الجين المتحوّر يسيطر على الجين السليم غير المصاب بالطفرة، فالعلاج الجيني البسيط هو إضافة نسخة طبيعية أخرى من الجين باستخدام فايروس مُعاد تجهيزه. ولن يكون له تأثير على فايروس هنتنگتُن أو غيره من الظروف السائدة.

بالنسبة لهذا ولغيره من العديد من الأمراض الوراثية الأخرى، التي يصعب علاجها، ما يحتاجه الأطباء حقا هو طريقة لإصلاح الجينات المسببة للمشاكل، وليس مجرد استبدالها. إذا تمكنوا من اصلاح الشفرة المعابة، التي تسبّب المشاكل، فأنه يمكن لهؤلاء الأطباء أن يستهدفوا Recessive and Dominant Diseases الأمراض المتنحية والمهيمنة على حدّ سواء، دون التعرّض للقلق بشأن عواقب Splicing a Gene تضمين/تضفير الجين في المكان الخطأ.

أثار هذا الإحتمال إهتمامي منذ بداية حياتي المهنية. في أوائل التسعينات، وبعد أن تركت جامعة هارفرد وأنا أحمل شهادة الدكتوراه، ناقشت هذا الأمر بالذات خلال العديد من الأمسيات في المختبر في جامعة كولورادو بمدينة دنفر، حيث بدأت اعمل في مرحلة ما بعد الدكتوراه. في تلك الأيام توطدت صداقتي مع زميل يعمل في المختبر إسمه بروس سولِنگر. ناقشنا كلّ شيء بما فيها الإنتخابات الرئاسية، حين كنت أفضل المرشح پول سونگس وفضل بروس المرشح بِل كلنتُن. انصبّت مناقشاتنا الأخرى حول الستريتجيات المختلفة للعلاج الجيني. فكرة واحدة طرحناها كانت عن احتمال أنّ جزيئات الحامض الريبي RNA يمكن أن تكون الوسيط لتعديل DNA الحمض النووي والپروتينات في الخلايا واصلاح الطفرات التي تحملها من DNA ذاته. كان هذا الموضوع في الحقيقة مشروع بحث بروس. كما ناقشنا ايضا احتمالا آخر وهو فحص ومراجعة رمز مصدر RNAs المعاب، أي الحمض النووي الفعلي للجينوم. إتفقنا أنّ هذا سيغير قواعد اللعبة. كان السؤال هو، ألن يكون ذلك مثل فكرة لا يمكن أن تتحقق مثل a pie-in-the-sky idea؟

طوال الثمانينات، قام بعض الباحثين بتحسين الجين القائم على فايروس العلاجات Virus-based Gene Transfer Therapies التحويلية، في حين تابع البعض الآخر طرقا ابسط لتحوّل خلايا الثدييات باستخدام الحمض النووي المُعدّ في المختبر. كانت هذه الطرق الأساسية مخصصة في الغالب للبحث. ولكن مع تقدّم العقد، بدأ العلماء استخدامها في استكشاف إمكاناتهم العلاجية في الخلايا البشرية أيضا.

امتلكت هذه الأساليب بعض المزايا الرئيسية مقارنة بالأكثر تعقيدا من تقنيات نقل الجينات. من حيث المبدأ، كانت أسرع بكثير من الخوض في كافة مشاكل تغليف الجينات داخل الفايروسات المعاد بناؤها، وتمكّن العلماء حقن حمضهم النووي المصنوع في المختبر مباشرة في الخلايا أو السماح لها لامتصاصه في مكان معدّ خصيصا لخليط من الحمض النووي وفوسفات الكالسيوم. ثانيا، على الرغم من أنّ هذه لم تتضمن الأساليب الأبسط

لتضمين/تضفير الجينات المدعومة بالفايروسات في خلايا الجينوم، كانت الخلايا قادرة على دمج الحمض النووي الغريب مع الحمض النووي الخاص بها، وإن كان ذلك بشكل غير فعال.

غالبا ما كانت الفئران أوّل من يخضع لاختبار هذه التقنيات، وكان العلماء مندهشين من مدى فعالية الأساليب الجديدة في عمليات المخلوقات الصغيرة. فعن طريق حقن حمض نووي جديد في بويضات الفئران المخصّبة ثمّ زرعها، وجد الباحثون أنّ تلك البويضات لإناث الفئران يمكن أن تكون بشكل دائم قادرة على لصق الحمض النووي الغريب في الجيل التالي، ويسبّب ذلك ملاحظة التغيّرات في الأجنة النامية. تعني هذه التطورات أنّه يمكن أختبار أيّ جين يستطيع العلماء عزله واستنساخه في المختبر والتحقيق فيه بإضافة الجين الى الخلايا. يمكن لهؤلاء العلماء أن يلاحظوا التأثيرات ويفهموا بشكل أفضل وظائف الجينات. بالرغم من أنّ بحثي في ذلك الحين قد ركّز على معرفة أشكال ووظائف جزيئات الحمض النووي الريبي، أمكنني أن أدرك أنّ الآثار كانت هائلة.

كان السؤال هو، كيف بالضبط وجد الحمض النووي طريقه الى الجينوم. تابع ماريو كپيچي، الأستاذ في جامعة يوتا، هذه المشكلة في مطلع الثمانينات بعد الإنتباه لملاحظة مُحيّرة، وهي أنّه عندما يتمّ تقسيم العديد من نسخ الجين الى الجينوم، فإنّ هذا النمط في التكامل هو عكس العشوائية، التي يمكن للمرء أن يتوقعها. وبدلا من نسخ الجينات وتوزيعها عشوائيا في جميع الكروموزومات المختلفة للجينوم، وجد كپيچي أنّ الجينات كانت دائما تتجمّع في منطقة واحدة أو مناطق قليلة، مع العديد من النسخ المتداخلة مع بعضها البعض، كما لو كانت تتعمّد في التجمّع. في الواقع قرّر أنّ هذا بالضبط هو ما يحدث.

لاحظ كپيچي آثار عملية تسمّى إعادة التركيب المتماثل Homologous Recombination، وهي ظاهرة معروفة في ذلك الوقت، لكنّه لم يكن من المتوقع رؤيتها في هذه التجربة. تحدث إعادة التركيب المتماثل الأكثر شهرة اثناء تكوين خلايا البويضة والحيوانات المنوية، عندما

يتم تقليص مجموعتين من الكروموزومات نرثهما من آبائنا وأمهاتنا في مجموعة واحدة كي يتمّ دمجها بمجموعة ثانية اثناء عملية التكاثر الجنسي. في عملية الإقصاء هذه، تختار الخلايا مزيجا من كروموزومات الأب وكروموزومات الأم. يشارك كلّ زوج من الكروموزومات في نسخته الخاصّة من الجنس، ويتبادل قطع كبيرة من الحمض النووي بطريقة تزيد التنوّع الجيني. على الرغم من التعقيد المذهل للخلط ومطابقة وإعادة تجميع ملايين الأحرف من الحمض النووي، يمكن للخلايا فعل ذلك دون عيب باستخدام عملية إعادة التركيب المتماثل. تحدث هذه العملية في كافة ممالك الحياة. البكتريا، على سبيل المثال، تتبادل معلومات الجينات من خلال إعادة التركيب، واستفاد علماء الأحياء من إعادة التركيب المتماثل لإجراء تجارب علم الوراثة في الخميرة لسنوات.

كان اكتشاف كپيچي بأنّ خلايا الثدييات المزروعة في المختبر قد شاركت أيضا في إعادة التركيب المتماثل، وكان اكتشافا بالغ الأهمية. وكما ذكر في نهاية مقالته عام 1982، "سيكون من المثير للإهتمام تحديد ما إذا كان بإمكاننا استغلال (الإنزيمات المعنية) لاستهداف الجين عن طريق اعادة التركيب المتماثل في موقع كروموزومي محدّد." بعبارة أخرى، قد تسمح عملية إعادة التركيب المتماثل للعلماء بذلك لغرض لصق الجينات بدقة في مواقع مطابقة في الجينوم. وهذا تحسّن كبير على عشوائية التضمين/التضفير الجيني بالفايروسات. ومن الأفضل حتى الآن أنّ خطوة كهذه قد تمكّن العلماء من استبدال الجينات المعابة/المصابة ببساطة، عن طريق توصيل البدائل الصحية مباشرة ووضعها في موقع الطفرة/الخلل.

بعد مرور 3 سنوات فقط على دراسة كپيچي، أصبح هذا الإحتمال حقيقة واقعة وثقها بحث بارز نشره أوليفر سمِثيز وزملاؤه. بدأوا العمل مع الخلايا البشرية المأخوذة من أورام المثانة لاستبدال نسخ الخلايا المحلية من جين بِتا گلوبين Beta-globin Gene بالنسخة الإصطناعية المؤتلفة التي تمّ إعدادها في المختبر. وبشكل لا يُصدّق، بدأت هذه النسخة بالعمل دون حاجة العلماء للتلاعب أو التحايل. قاموا حرفيّا بخلط الحمض النووي مع فوسفات

الكالسيوم ورشّها على الخلايا. إستوعب عدد قليل من الخلايا الحمض النووي الغريب، أي اقتران تسلسل الحمض النووي المعدّ في المختبر مع الحمض النووي المطابق في تسلسل الجينوم، ثمّ قام بحركة جمناستيكية جزيئية Molecular Gymnastics لاستبدال القديم بالجديد.

يبدو أنّ الخلايا يمكنها القيام ببعض العمل الشّاق لتعديل الجينوم من تلقاء نفسها. هذا يعني أنّ العلماء يمكنهم توصيل الجينات بسهولة أكثر، ودون استخدام الفايروسات لحقن الحمض النووي الجديد في الجينوم. عن طريق خداع الخلية للإعتقاد بأنّ الحمض النووي المؤتلف هو ببساطة كروموزوم إضافي يجب إقرانه بجين مطابق بالفعل في الجينوم، يمكن للعلماء إذن التأكّد من وجود الحمض النووي الجديد جنبا الى جنب مع الشفرة الجينية الأصلية الحالية، من خلال عملية إعادة التركيب المتماثل.

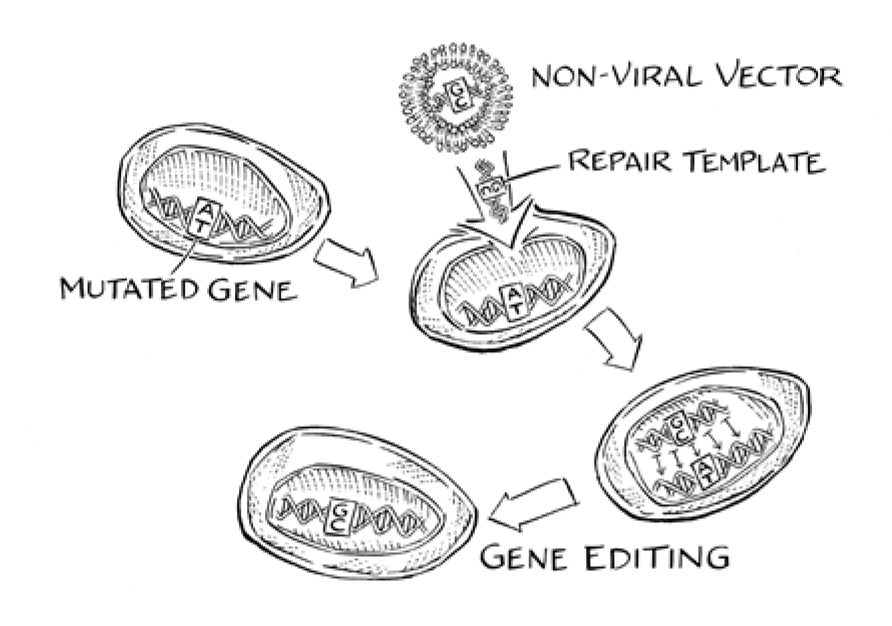
أطلق العلماء على هذا النهج الجديد لاستهداف الجينات إسم التلاعب بالجينات Gene Manipulation وهو ما نعرفه الآن باسم آخر هو مراجعة الجينات وتعديلها Gene Editing.

إنّ إمكانات هذه التكنولوجيا لابحاث علم الوراثة محيّرة حقا. لكنّ سمِثيز عرف أنّ إعادة التركيب المتماثل يمكن أن تُستخدم كعلاج. إذ سيتمكّن العلماء من اجراء استهداف جيني مماثل في خلايا الدم الجذعية لمريض يعاني من فقر الدم المنجلي، يمكن استبدال جين بِتا گلوبين Beta-globin Gene المتحوّر بالتسلسل الطبيعي والصحي. قد يكون اكتشافه لا يزال مجرد نهج تجريبي، فقد يتمّ في يوم ما استخدامه في علاج المرض.

سارعت مختبرات أخرى لتحسين تقنية استهداف الجينات هذه، بما فيها مختبر كپيچي نفسه. في عام 1986، وعندما كنت في سنتي الثانية من مرحلة الدراسات العليا، ظهر لي أنّ إعادة التركيب المتماثل كانت دقيقة بما يكفي لإصلاح طفرات واحدة في الجينوم وتصحيح نقص الإنزيم في الخلايا. بعد ذلك بعامين قدّم كپيچي ستراتيجية عامة الغرض منها استهداف أيّ جين في الجينوم كان تسلسله الأساسي معروفا. كما اقترح أنّه يمكن استخدام

اعادة التركيب المتماثل ليس فقط في تصحيح الجينات وإصلاحها ولكن أيضا لأغراض البحث عن طريق إيقاف تشغيل الجينات Switching Genes On-Off ومراقبة النتائج. ستمكّن هذه الخطوة العلماء من تميّيز وظائف تلك الجينات.

بحلول الوقت الذي أكملتُ فيه درجة الدكتوراه في نهاية الثمانينات، تمّ استخدام استهداف الجينات على نطاق واسع لفحص الحمض النووي وتعديله في الفئران المستزرعة في المختبرات والبشر وحتى الفئران الحية في الطبيعة. عُرِض العمل الأساسي في مختبر مارتِن إيفانز حول طريقة استهداف الجينات في الخلايا



مراجعة الجينات وتعديلها عن طريق إعادة التركيب المتماثل

الجذعية الجنينية للفأر ثم حقن تلك الخلايا الجذعية بعد تعديلها ثانية في أجنة الفئران. تمكّن العلماء من خلق فئران حية بتغييرات مصمّمة. تمّ الأعتراف في النهاية بإنجازات سمِثيز وكپيچي وإيفانز في عام 2007، حين نالوا جائزة نوبل في علم وظائف الأعضاء والطبّ.

على الرغم من آثار الهزّة التي احدثتها في ميدان العلوم، ظلت عملية مراجعة الجينات وتعديلها كما كانت عليه في ايامها الأولى، بأنّها أكثر جاذبية

للبحوث الأساسيّة، ممّا كانت عليه بالنسبة للتطبيقات العلاجية على الإنسان. بالنسبة لعلماء الوراثة المتخصّصين بالثدييات، الذين يبحثون عن طرق دراسة وظائف الجينات المختلفة، كان استهداف الجينات بمثابة تغيير في تقنية اللعبة. لكنّ الباحثين الطبيين كانوا حذرين من تطبيق الطريقة على البشر، على الرغم من فعاليتها عندما يتعلق الأمر بالعلاج. وهكذا سقطت فكرة إعادة التركيب المتماثل خلال فترة قصيرة وبشكل مثير للشفقة.

ربما كان أكبر عيب هو مشكلة إعادة التركيب غير المتماثل، أو إعادة التركيب غير الشرعي، حيث تمّ دمج الحمض النووي الجديد بشكل عشوائي في الجينوم بدلا من تسليمه بدقة للتسلسل المطابق. في الواقع بدأت إعادة التركيب غير الشرعي تتغلب على إعادة التركيب المتماثل بعامل يبلغ حوالي مائة لواحد. من الواضح أنّ الإستخدام العلاجي لم يكن واعدا للغاية إذا كان تعديل الجينات يمكن أن يصحّح الجين المتحوّر بنسبة 1% فقط من الخلايا المحوّلة، بينما يربط الحمض النووي بشكل عشوائي في الجينوم بـنسبة 99% الأخرى. طوّر العلماء حلولا أنيقة للتحايل على مشكلة زرع الخلايا ولم يفقدوا الأمل في التطبيق المستقبلي في ميدان الطب. وكما ذكر كپيچي في أوائل التسعينات، "في النهاية، ستكون إعادة التركيب المتماثل في العلاج الجيني البشري هي السبيل الوحيد للمضي قدما." ولكن في الوقت الحالي وعلى ما يبدو، ليس تعديل الجينات جيدا بما يكفي لاستخدامه على البشر.

في مطلع الثمانينات، وبينما كان العديد من العلماء منشغلين بالتفكير في مسألة استهداف الجينات في الخلايا البشرية، كان جاك زوستاك محتارا بعملية انقسام خلايا الخميرة. وزوستاك هو استاذ في كلية الطبّ بجامعة هارفرد، أشرف عليّ لاحقا خلال مشروعي لنيل شهادة الدكتوراه. كان منشغلا بالمشكلة الأساسية المتعلقة بكيفية استهداف الجينات وإنْ كانت اعادة التركيب المتماثل ممكنة. على وجه التحديد، أراد فهم كيف يمكن لسلسلتين من الحمض النووي من كروموزوم واحد أن تندمجا مع شريطين متطابقين من الحمض النووي لكروموزوم ثانٍ، وكيف يتبادلان المعلومات

خلال المرحلة الوسيطة لاندماج الكروموزومات ثمّ انفصالها مرة أخرى لإعادة تشكيل الكروموزومات الفردية بعد ذلك حين تنقسم الخلايا.

في عام 1983 وقت كنت لا أزال طالبة في كليّة پومونا في الجانب الآخر من البلاد، إعتقد زوستاك أنّه توصّل الى الجواب المقنِع. أساس القناعة هذه كان مبنيّا على نتائج تجارب على جينات الخميرة Yeast Genetics، قام بها بمشاركة طالب دراسات عليا إسمه تَري أوَر ويفَر والإستاذين رودني روثستين وفرانك ستول. نشروا نموذجا استفزازيا Provocative Model فيه عامل التعجيل Precipitating Factor، الإنذار الأحمر الذي بدأ مع عملية إعادة التركيب المتماثل. كان أحد الكروموزومين اللذين تمّ تقطيعهما قد تسبّب فيه الحمض النووي باحداث انقطاع مزدوج في الخيط. في هذا النموذج تمّ قطع الخيط المزدوج والمعاد تركيبه، لأنّ الحمض النووي في موقع الإنقطاع سيكون عرضة بشكل خاص للإندماج مع التسلسلات المحيطة به، والأكثر احتمالا للإنخراط في تبادل المعلومات الجينية مع الكروموزوم المطابق، (أو في حالة مراجعة الجينات وتعديلها، مع تطابق الحمض النووي، الذي قدّمه الباحثون).

بحلول الوقت الذي وصلت فيه الى مختبره عام 1986، كان زوستاك قد تحوّل بالفعل ليركّز بحثه على دور جزيئات الحمض النووي الريبي RNA في التطوّر المبكّر من الحياة. ولكن في المختبر، تناقشت أنا وزملائي حول طريقة الفصل المزدوج Double-Strand-Break ونموذجها وأناقتها، وكذلك الشكوك الصريحة Frank Skepticism التي تشوبها والتي أثارها المجتمع العلمي. ولكن مع مرور الوقت، أصبح من الواضح أنّ النموذج المشار إليه كان متوافقا مع البيانات التجريبية الشاملة. كانت آلية الإصلاح ذات الخيط المزدوج منطقية ليس فقط في إعادة التركيب المتماثل، الذي يحدث أثناء تكوين البويضة وخلايا الحيوانات المنوية، ولكن ايضا لإعادة التركيب، الذي يحدث في أيّ وقت يتمّ فيه تلف الحمض النووي. تتعرض كافة الخلايا لعوامل ضارة بالحمض النووي، مثل الأشعة السينية والمواد المسرطنة. إنّ الخلايا فعالة بشكل ملحوظ في إصلاح تلك الفواصل دون

فقدان المعلومات الجينية. ووفقا لنموذج زوستاك، اعتمدت عملية الإصلاح هذه على قدرة الكروموزومات للمطابقة عن طريق إعادة التركيب المتماثل، والتي قد تكون السبب في امتلاك نسختين من الكروموزوم وكيف أنّ هذا مفيد لستراتيجية التطوّر. يمكن إصلاح أيّ ضرر يلحق بالكروموزوم المنفرد عن طريق نسخ التسلسل المطابق اعتمادا على الكروموزوم الثاني.

إذا كان نموذج القطع المزدوج صحيحا، وإذا كانت الإستنتاجات من ابحاث الخميرة، التي ثبتت صحتها بالنسبة للثدييات، فهناك شيء واضح آخر وهو فرصة لتحسين كفاءة عملية مراجعة الجينات وتعديلها. قُم بتقسيم العناصر الجينومية الى شرائح بالضبط حيث تجري محاولة الفحص والمراجعة. إذا كنت تريد استبدال الجين المعاب/المصاب بالضرر في الجينوم بنسخة مصحّحة بُنيت في المختبر، عليك أوّلا معرفة قصّ ملف الجين المعاب وفصله. سيؤدي هذا الى حدوث كسر محلي مزدوج في الحمض النووي، ثمّ قمّ بتوفير نسخة الجين المصححة. ستحاول الخلية اصلاح الضرر بالبحث عن كروموزوم مطابق لنسخه. عند هذه النقطة، سيجد الجين الإصطناعي نفسه في المكان المطلوب. كنت تخدع الخلية لتعتقد أنّها عانت من مصدر طبيعي لتلف الحمض النووي، وتزويدها بقطعة جديدة من الحمض النووي متخفية في شكل الكروموزوم الثاني، الذي يمكن استخدامه لإصلاح الموقع المعطّل.

كان باحثو مختبر مَيري جاسِن في مركز سلَون كاترِنگ لأبحاث السرطان في مدينة نو يورك في طليعة من حاولوا لعبة الخداع هذه على خلايا الثدييات في عام 1994. وهو تطوّر حظي باهتمام كبير وقرأت عنه في مدينة نو هَيفِن، حيث كنت وصلت للتو للإلتحاق بجامعة ييل، بعد إكمال بحثي في بولدر لمرحلة ما بعد الدكتوراه. كان من الممتع التعلم من هذا العمل الرائد المبني على نموذج ذي الشقّ المزدوج الذي جاء به استاذي المشرف، وتقوم بالعمل عالمة أخرى تشاركني الإفتتان بعلوم جزيئات الحياة.

كانت تجربة جاسِن لفحص الجينات وتعديلها تجربة أصلية ومُبتكرة، قامت ستراتيجيتها على إدخال إنزيم في خلايا الفأر، والذي يقطع الجينوم مع ذلك ويجعل الكسر مزدوجا. وفي نفس الوقت أضافت قطعة من الحمض النووي الإصطناعي الى الخلايا، تطابق الحمض النووي الذي تمّ قطعه. وفي وقت لاحق، كانت تحقق فيما إذا كان ملف خلايا الفئران الذي قامت باصلاح الحمض النووي المكسور فيها عن طريق الحمض النووي الإصطناعي تعمل بالشكل المطلوب. وعن طريق اجراء نفس التجربة بدون إضافة الإنزيم يمكنها اختبار فرضيتها، بأنّ الحمض النووي الإصطناعي يعزّز كسر حبل كفاءة إعادة التركيب المتماثل.

كان التحدّي هو الخروج بإنزيم قابل للحياة من شأنه أن يقطع الجينوم في مكان واحد محدّد من بين مليارات الخيارات الممكنة. ولكي تحلّ هذه المشكلة، سرقت جاسِن بذكاء قطعة من الآلات الجزيئية في الخميرة والمسماة النوكليازات The I-*Sce*I Endonuclease.

النوكليازات هي إنزيمات تقطع الأحماض النووية، بعضها تقطع الحمض النووي الريبي RNA، والأخرى تقطع الحمض النووي DNA في مكان ما في داخل الخيوط. وهي على عكس النوكليازات الخارجية، التي تقطع حصريا النهايات. النوكليازات الداخلية من نوعين، صنف شديد السمّية للخلايا Highly Toxic to Cells لأنّه يقطع أيّة قطعة من الحمض النووي يعثر عليها، بغض النظر عن تسلسلها. النوكليازات الداخلية الأخرى محدودة للغاية ولا تقطع إلا تسلسلات معينة، والكثير منها يقع في مكان ما في الوسط.

إنّ النوكليازات The I-*Sce*I Endonuclease، التي اختارتها جاسِن هي من أكثر العناصر المعروفة تحديدا في ذلك الوقت، وتتطلب تطابقا مثاليا من 18 حرفا من أحرف DNA المتتالية لقطع جزء معيّن. كان اختيار نوكلياز داخلي شديد التميّيز أمرا بالغا الأهمية. إذا اختارت جاسِن إنزيما مختلطا للغاية، سيقطع الجينوم في جميع أنحائه ويجعل النتائج أكثر صعوبة في التفسير. كما أنّه من المحتمل أيضا أن يلحق الأضرار بالخلية المضيفة. وعلى الرغم من خصوصية 18 حرفا متتاليا، فإنّ I-*Sce*I، سيقطع تسلسلا

واحدا فقط من الحمض النووي من بين أكثر من 50 مليار مجموعة ممكنة. (ومن المفارقات أنّ جينوم الفأر لم يفعل ذلك جتى بوجود تسلسل مكوّن من 18 حرفا مطابقا. لذلك قبل محاولة إجرء تجربة فحص الجينات ومراجعتها، أضطرّت جاسِن الى لصق نسخة من التسلسل، بحيث يكون للإنزيم مكان يقطعه).

كانت نتائج تجربة جاسِن مذهلة. لقد نجحت في تحفيز 10% من الخلايا لإصلاح الطفرة بدقة عن طريق إعادة التركيب المتماثل. وهي نسبة نجاح تبدو منخفضة الآن، لكنّها كانت أعلى بمئات المرّات ممّا تمكن العلماء من تحقيقه سابقا. كانت أكبر دليل واعد حتى الآن، وقد تسمح العملية للعلماء بإعادة كتابة شفرة الجينوم بدون خطر إعادة التركيب غير الشرعي أو التصفير العشوائي من الفايروسات القهرية ثلاثية الأبعاد Random Splicing from Retroviral Vectors. أدخِلْ فاصلا مزدوجا في المكان المناسب وسوف تقوم الخلايا عمليا بالمهمة نيابة عنك.

غير أنّه كانت هناك مشكلة واحدة فقط. لكي يكون هذا النهج مفيدا، يتوجّب على العلماء أن يكونوا قادرين على قطع الجينوم في مواقع محددة. ولغرض إثبات مفهوم تجربة جاسِن، يجب التذكير بأنّ التسلسل الذي تمّ التعرّف عليه بواسطة I-*Sce*I كان مصطنعا وتمّ لصقه في الجينوم قبل إدخال النوكلياز. ولكن تمّ وضع تسلسل العديد من الجينات المرتبطة بالأمراض في (الحَجْر كما يُقال) كي لا يمكن تعديلها لتتناسب مع أيّ نوكلياز داخلي صعب الإنزيم. وبمجرد قطعه، كان الجينوم فعّالا للغاية في إصلاح نفسه ودمج معلومات وراثية جديدة. كانت الحيلة هي تخمين كيفية القطع في المكان المناسب.

ومنذ منتصف التسعينات فصاعدا، وبينما كنت أتعمّق في هياكل جزيئات الحمض النووي الريبي RNA وسلوكياتها البايوكيميائية الفريدة، سارع الباحثون الى تصميم انظمة جديدة مثل I-*Sce*I بحيث يمكن أن تكون دقيقة في استهداف تسلسلات الحمض النووي المحدّدة. إذا تمكّن العلماء

من حلّ هذه المشكلة، سيكونون قادرين على إطلاق العنان للإمكانات الكاملة لفحص الجينات ومراجعتها Gene Editing.

كان للجيل التالي من أنظمة فحص الجينات ومراجعتها ثلاثة متطلبات أساسية. كان على العلماء أوّلا التعرّف على تسلسل الحمض النووي المحدد والمطلوب. ثانيا، كان عليهم أن يكونوا قادرين على قطع تسلسل الحمض النووي. وثالثا، أن تكون لديهم القابلية لإعادة البرمجة بسهولة واستهداف وقطع تسلسلات الحمض النووي المختلفة. كان هناك معياران ضروريّان لتوليد القطع المزدوج، وكان المعيار الثالث ضروريا بأن تكون الأداة مفيدة على نطاق واسع. تفوّقت أداة I*Sce*I- في أوّل معيارين، لكنّها فشلت فشلا ذريعا وفق المعيار الثالث. كي يبنوا ملف نظام قطع الحمض النووي، إكتشف المهندسون الحيويون أنّهم يحتاجون إمّا الى إعادة تجهيز I*Sce*I- لاستهداف وقصّ انواع جديدة من التسلسلات، أو العثور على ملف إنزيم نوكلياز جديد كان قد تطوّر بالفعلفي الطبيعة لقطع تسلسلات الحمض النووي المختلفة.

فشلت جهود العلماء لإعادة تصميم I*Sce*I-، ولم يكن ذلك مفاجئا بالنظر الى ذلك التعقيد الجزيئي الهائل لإنزيمات البروتينات. وسرعان ما أصبح من الواضح أنّ البحث في الطبيعة عن إنزيمات نوكلياز أخرى سيكون نهجا واعدا أكثر. في الواقع، بحلول وقت عمل جاسِن في استخدام I*Sce*I-، كان العلماء قد عزلوا بالفعل عشرات النوكليازات من مجموعة واسعة من الكائنات الحيّة وتحديد تسلسل الحمض النووي الدقيق لتلك التي استهدفوها. ولكن كانت هناك مشكلة أساسية، وهي أنّ الغالبية العظمى من هذه الإنزيمات تتكوّن من 6 أو 8 أحرف فقط، وبذا تكون أقصر بكثير من أن تكون مفيدة. حدثت تلك التسلسلات عشرات الآلاف أو حتى مئات الآلاف من المرّات في الجينوم البشري. وهذا يعني أنّه حتى لو كان أيّ نوكلياز يمكن أن يحفز إعادة التركيب المتماثل في جين واحد، فإنّه سيؤدي الى تمزيق الجينوم بأكمله تقريبا عند المعالجة. بعبارة أخرى، سيتم تدمير الخلية قبل أن تتاح لها الفرصة لبدء إصلاح الحمض النووي.

لا يمكن للباحثين الإعتماد على أيّ من النوكليازات المكتشفة سابقا، ولم يكن من الممكن البحث عن إنزيمات جديدة مثل I-*Sce*I في كلّ مرة يُطلب فيها تعديل جيني جديد. إذا كان فحص الجينات العلاجية ومراجعتها كي تكون تقنية قابلة للتطبيق في إصلاح الطفرات المسبّبة للأمراض، فإنّ الأطباء لم يستطيعوا الإنتظار حتى يكتشف العلماء نوكلياز قد حدث لاستهداف المنطقة الدقيقة للجين الدقيق حيث كان المرض بسبب طفرة ضارة. كان العلماء بحاجة الى أن يكونوا قادرين على انتقاء النوكلياز المطلوب من على الرّف، أو على الأقل لديهم طريقة لتوليدها عند الطلب.

على الرغم من أنّني لم أكن على دراية بهذا الأمر في ذلك الوقت، إلّا أنّ دراسة تحوّل النموذج التي قدّمت حلّا لهذه المشكلة قد جرت في عام 1996. إدرك سريناسَن چاندراسيگرَن، الأستاذ في جامعة جونز هوپكِنز، ذلك بدلا من بناء نوكليازات من الصفر، وإيجاد انواع جديدة في الطبيعة أو إعادة صنع I-*Sce*I، يمكنه اتباع نهج هجين عن طريق اختيار القطع من الپروتينات الموجودة بشكل طبيعي والجمع بينهما. هذا نوكلياز خيمري Chimeric Nuclease وهذه النوكليازات تفي بأول الشرطين من نوكلياز فحص الجينات ومراجعتها. سيكون بالإستطاعة التعرف على تسلسل محدّد من الحمض النووي.

لقد انطلق چاندراسيگرَن في تجميع نوكلياز خيمري من أقسام نوعين من الپروتينات الطبيعية التي كانت بارعة في استهداف وقطع تسلسل الحمض النووي. للقيام بعملية القطع، إختار وحدة نمطية من نوكلياز بكتيري يُسمّى FokI يمكنه أن يُحدث فواصل في الحمض النووي ولكن ليس له تسلسل تفضيل معيّن. لإكمال مهمة الإستهداف، قام چاندراسيگرَن بتسخير عائلة من كلّ مكان. بطبيعة الحال، تحدث پروتينات تسمى اصبع الزنك Zinc Finger Proteins، وسُمّيت بذلك لأنّه تمّ التعرف على الحمض النووي باستخدام امتدادات تشبه الأصابع مرتبطة ببعضها البعض بواسطة أيونات الزنك المرتبة جنبا الى جنب، تماما مثل أصابع اليد. ونظرا لأنّه تمّ بناء پروتينات الزنك هذه من عدة مقاطع متكرّرة ومرتبة جنبا الى جنب، في

كلّ مقطع يتعرّف على 3 أحرف محدّدة لتسلسل الحمض النووي. ظهر من المرجّح أنّ العلماء يمكن أن يعيدوا تصميم اليروتينات للتعرّف على تسلسلات الحمض النووي المتنوعة Various DNA Sequences عن طريق الجمع بين مقاطع طرق مختلفة.

وبشكل لا يُصدّق، ظهر أنّ نوكلياز چاندراسيگرَن الخيمري يعمل بالشكل المطلوب. بعد دمج وحدة القطع من FokI والتعرف على الحمض النووي لوحدة من پروتينات اصبع الزنك، أثبت الفريق أنّ المصمّم تعرّف على النوكلياز وقطع الحمض النووي بالضبط كما كان متوقعا، على الرغم من أنّه قد هرسها معا مكونا پروتين من مصادر مختلفة تماما.

انظم چاندراسيگرَن بسرعة للتعاون مع فريق جامعة يوتا برئاسة الإستاذة دانا كارُل لوضع نوكليازات اصابع الزنك الجديدة ZFNs وتمّ الإستخدام العملي للمزيد منها. أظهر الباحثان معا أنّ ZFNs تعمل أيضا في بيوض الضفادع، وهو النظام النموذجي الشائع لدى علماء الأحياء. الذي يسببه ZFN هو حفز قطع الحمض النووي لإعادة التركيب المتماثل. أنتقلا بعد ذلك الى العمل في ميدان ذباب الفاكهة. برمج مختبر كارُل ZFN جديدا لاستهداف الجين المعني بصبغة الجسم ويُسمّى الجين الأصفر. ظهر أنّ هذه الستراتيجية يمكن أن تنتج تغييرا جينيا دقيقا في كائن حي كامل. كان هذا بعمق تطورا هاما لفحص الجينات ومراجعتها. لم تكن ZFNs فقط عملية بما يكفي لاستخدامها في الحيوانات، ولكنّ الأهم من ذلك، أنّها يمكن أن تكون كذلك قابلة لإعادة تصميمها لاستهداف جينات جديدة.

سرعان ما قفز المجتمع العلمي الأوسع بما فيه المجلس الأعلى والباحثين، وبدأوا في تصميم ZFNs لأغراضهم الفردية الخاصة لاستهداف الجينات الجديدة وتجريب ذلك على الكائنات الحية النموذجية. في عام 2003 كان ماثيو پورتيوس ودَيفِد بَلتيمور أوّل من أظهر هذا الجين في الخلايا البشرية بحيث يمكن فحصها ومراجعتها بدقة بواسطة ZFN مصمّم خصيصا. وبعد ذلك قام فيودور أورنوف وزملاؤه بتصحيح طفرة تسبب SCID المرتبط بـ X في

الخلايا البشرية. أصبحت إمكانية استخدام التعديل الجيني ستراتيجية لاستهداف الأمراض الوراثية أكثر واقعية من أيّ وقت مضى.

وفي ذات الوقت، تمّ اعتماد ZFNs أيضا من قبل المعامل، التي كانت مهتمة بفحص الجينات ومراجعتها لأغراض مختلفة تماما، مثل الإنتاج بدقة للمحاصيل المعدّلة/المهندسة أو النماذج الحيوانية. في أواخر القرن العشرين تمّ تطبيق هذه التكنولوجيا بنجاح على حبّ الرشاد Thale Cress ونباتي التبغ والذرة، ممّا يدلّ على أنّ فواصل الحمض النووي المزدوجة شجّعت كفاءة عالية لإعادة التركيب المتماثل في العديد من انواع الخلايا، وليس فقط لدى الثدييات. في الوقت نفسه، تشير التقارير الى أنّ ZFNs قد تمّ استخدامها للتعديل في أسماك الزرد Zebrafish والحشرات والفئران والجرذان. كانت هذه التجارب مثيرة للإهتمام ولفتت انتباهي في المنشورات والمؤتمرات بسبب إمكاناتها المثيرة.

ولكن على الرغم من الوعود، لم يتمّ تبنّي ZFNs على نطاق واسع في الخارج باستثناء حفنة من المختبرات. الباحثون الذين استخدموها كان لديهم الكثير من الخبرة في هندسة الپروتين والتعاون مع عدد قليل من المختبرات بالفعل، من التي لديها هذه الخبرة أو تتوفر لديها الأموال الكافية لدفع الكلفة الباهضة لاسعار النوكليازات المصمّمة. من الناحية النظرية، كان تصميم ZFNs سهلا. ما عليك سوى الجمع بين شرائح اصابع الزنك المختلفة، ويمكن بهذه الطريقة التعرف على تسلسل الحمض النووي الذي تهتمّ بفحصه ومراجعته. ولكن من الناحية العملية، ألأمر صعب للغاية، لأنّ نسبة عالية من التصميم الجديد لأصابع الزنك لم تتعرف ببساطة على الحمض النووي المفترض. وأنّ قسما آخر منها تصرف بشكل "متمرّد" وطارد أيّ شيء متعلق عن بعد بالأهداف المرسومة، ممّا أدّى الى قتل الخلايا، التي كان يُفترض فحصها ومراجعتها. علما بأنّه، كانت هناك حالات أخرى تعرّفت فيها أصابع الزنك على الحمض النووي بشكل جيّد، لكنّ وحدة النوكلياز لم تُقطع.

لبعض الأسباب نفسها، التي أثبتت صعوبة إعادة تجهيز I-*Sce*I، على ما يبدو، لم تكن اصابع الزنك قابلة للبرمجة بما يكفي لتكون أداة مفيدة متعددة الأغراض لفحص الجينات ومراجعتها. اثبتت نتائج تجارب أصابع الزنك بشكل قاطع أنّ النوكلياز المصمّم هو السبيل الى ذلك الإنتقال عندما كان التعديل الجيني هو الهدف. لكنّ الميدان لا يزال يتنظر نوعا جديدا من التكنولوجيا يكون أكثر موثوقية وأسهل استعمالا.

تمّ اكتشاف مثل هذه التكنولوجيا، على الأقل النماذج الأولى منها، عام 2009، وجاء من دراسات لأنواع جديدة من الپروتينات الموجودة في *Xanthomonas*، وهي جرثومة مسبّبة للأمراض تصيب النباتات. وفيها نسخ تُسمّى المنشّطات Activator-like Effectors أو TALEs. وهذه پروتينات مشابهة بشكل مدهش لپروتينات اصابع الزنك في تكوينها. فهي مبنيّة من عدة تكرارات للمقاطع التي يتعرف فيها كلّ مقطع على منطقة معيّنة من الحمض النووي. ولكن هناك فرق. في حين أنّ كلّ اصبع من پروتينات اصابع الزنك يتعرّف على تسلسل مكون من 3 أحرف من DNA، فإنّ كلّ جزء في TALEs يتعرف على حرف واحد فقط من الحمض النووي. سمح هذا الإختلاف للعلماء باستنتاج الرمز بسهولة لأيّ جزء يتعرّف على حرف معيّن من الحمض النووي، ثمّ قاموا بترتيب تلك الأجزاء ببساطة واحدا تلو الآخر، للتعرّف على تسلسل أطول للحمض النووي داخل الجين. بدا هذا واضحا بالنسبة الى أصابع الزنك، وكان الأمر في الواقع كذلك مع TALEs.

سرعان ما تحوّل العلماء لاستكشاف هذا الدليل الأخير وتمّ اكتشاف رمزه. قامت 3 مختبرات بدمج حكايات عن نفس الشيء، وحدة قطع الحمض النووي المستخدمة في أصابع الزنك وإنشاء نوكليازات TALE أو TALENs. كانت هذه النوكليازات فعّالة بشكل ملحوظ في بداية فحص الجينات ومراجعتها داخل الخلايا. وبعد أن قام الباحثون ببعض التحسينات في تصميمها وبنائها، ظهر أنّ بناء TALENs أسهل بمثير من ناحية التنفيذ من اصابع الزنك ZFNs.

"ولكنّي أشفق على TALENs المسكينة،" كما كتبت دانا كارُل في مقال يؤرّخ اصول فحص الجينات ومراجعتها. لم يكد إكتشاف TALENs وإتمام تكييفها لمراجعة الجينات وفحصها، أصبح في نهاية المطاف من الممكن الوصول الى فحص الجينات ومراجعتها بشكل أدقّ، عن طريق التكنولوجيا الجديدة المسماة كرِسپَر CRISPR التي ظهرت للوجود. وهنا حصل التوافق بين قصتي وقصة مراجعة فحص الجينات وتدقيقها، قصة توافقي مع هذه المسيرة الطويلة للتاريخ العلمي، الذي يوشك أن يدخل مرحلة جديدة مبهجة.

مصادر وهوامش الفصل الأول

D. H.*scientists at the National Institutes of Health:* 3
McDermott et al., “Chromothriptic Cure of WHIM
160 (2015): 686-99.*Cell* Syndrome,”

WHIM is named after its*known as WHIM syndrome:* 3
four major symptomatic manifestations: warts,
hypogammaglobulinemia (a deficiency in immunoglobulin),
infections, and myelokathexis (a deficiency in certain kinds
of white blood cells).

P. J. Stephens et*recently discovered phenomenon:* 5
al., “Massive Genomic Rearrangement Acquired in a Single
144*Cell* Catastrophic Event During Cancer Development,”
(2011): 27-40.

*the scientific literature is peppered with other*6
R. Hirschhorn, “In Vivo Reversion to Normal of*examples:*
*Journal of Medical*Inherited Mutations in Humans,”
40 (2003): 721-28.*Genetics*

R.*The reason in both cases, scientists determined:* 6
Hirschhorn et al., “Somatic Mosaicism for a Newly
Identified Splice-Site Mutation in a Patient with Adenosine

Deaminase- Deficient Immunodeficiency and Spontaneous 55*American Journal of Human Genetics* Clinical Recovery," (1994): 59-68.

*other genetic diseases, such as Wiskott-Aldrich*6
B. R. Davis and F. Candotti, "Revertant Somatic*syndrome: Immunologic*Mosaicism in the Wiskott-Aldrich Syndrome," 44 (2009): 127-31.*Research*

E. A. Kvittingen et*liver condition called tyrosinemia:* 7
al., "Self-Induced Correction of the Genetic Defect in 94*Journal of Clinical Investigation* Tyrosinemia Type I," (1994): 1657-61.

K. A. Choate et al., "Mitotic*ichthyosis with confetti:* 7
Recombination in Patients with Ichthyosis Causes 330*Science* " *KRT10,*Reversion of Dominant Mutations in (2010): 94-97.

chromosome: J. Lederberg,*and* gene *portmanteau of* 8
"'Ome Sweet 'Omics — A Genealogical Treasury of Words," April 2, 2001.*Scientist,*

S. Rogers,*"It was clear that we had uncovered":* 17
"Reflections on Issues Posed by Recombinant DNA *Annals of the New York Academy*Molecule Technology. II," 265 (1976): 66-70.*of Sciences*

*many scientists considered reckless and premature:*17
T. Friedmann and R. Roblin, "Gene Therapy for Human 175 (1972): 949-55.*Science* Genetic Disease?,"

*the Shope virus didn't even contain an arginase*17
T. Friedmann, "Stanfield Rogers: Insights into Virus*gene:*
Vectors and Failure of an Early Gene Therapy Model,"
4 (2001): 285-88.*Therapy Molecular*

K. R. Folger et*that's exactly what had happened:* 23
al., "Patterns of Integration of DNA Microinjected into
Cultured Mammalian Cells: Evidence for Homologous
Recombination Between Injected Plasmid DNA Molecules,"
2 (1982): 1372-87.*Molecular and Cellular Biology*

*"It will be interesting to determine whether we can*23
Ibid.*exploit":*

O. Smithies et al.,*Unbelievably, it worked:* 24
"Insertion of DNA Sequences into the Human Chromosomal
*Nature*Beta-Globin Locus by Homologous Recombination,"
317 (1985): 230-34.

K. R. Thomas, K. R.*fix even single mutations:* 25
Folger, and M. R. Capecchi, "High Frequency Targeting of
44*Cell* Genes to Specific Sites in the Mammalian Genome,"
(1986): 419-28.

S. L.*inactivate them for research purposes:* 25
Mansour, K. R. Thomas, and M. R. Capecchi, "Disruption of
the Proto-Oncogene Int-2 in Mouse Embryo-Derived Stem
Cells: A General Strategy for Targeting Mutations to Non-
336 (1988): 348-52.*Nature*Selectable Genes,"

J. Lyon*"Eventually, homologous recombination":* 26
*Altered*and Peter Gorner,

Fates: Gene Therapy and the Retooling of Human Life
(New York: Norton, 1995),

556.

J. W. Szostak et al., *published a provocative model:* 27
"The Double-Strand-Break Repair Model for
33 (1983): 25-35. *Cell* Recombination,"

P. Rouet, F. Smih, *The results of Jasin's experiment:* 29
and M. Jasin, "Introduction of Double- Strand Breaks into
the Genome of Mouse Cells by Expression of a Rare-Cutting
14 (1994): *Molecular and Cellular Biology* Endonuclease,"
8096-8106.

Chandrasegaran's chimeric nuclease seemed to 32
Y. G. Kim, J. Cha, and S. Chandrasegaran, "Hybrid *work:*
Restriction Enzymes: Zinc Finger Fusions to Fok I Cleavage
Proceedings of the National Academy of Sciences Domain,"
93 (1996): 1156-60. *of the United States of America*

M. Bibikova et al., *also worked in frog eggs:* 32
"Stimulation of Homologous Recombination Through
Molecular and Targeted Cleavage by Chimeric Nucleases,"
21 (2001): 289-97. *Biology Cellular*

produce a precise genetic alteration in a whole 32
M. Bibikova et al., "Targeted Chromosomal *organism:*
Cleavage and Mutagenesis in Drosophila Using Zinc-Finger
161 (2002): 1169-75. *Genetics* Nucleases,"

*Matthew Porteus and David Baltimore were the*32
M. H. Porteus and D. Baltimore, “Chimeric Nucleases *first:*
300 *Science* Stimulate Gene Targeting in Human Cells,”
(2003): 763.

*Fyodor Urnov and colleagues corrected a mutation:*32
F. D. Urnov et al., “Highly Efficient Endogenous Human
Gene Correction Using Designed Zinc-Finger Nucleases,”
435 (2005): 646-51. *Nature*

S. Chandrasegaran *“But pity the poor TALENs”:* 34
and D. Carroll, “Origins of Programmable Nucleases for
428 *Journal of Molecular Biology* Genome Engineering,”
(2016): 963-89.

الفصل الثاني
الدفاع الجديد (New Defense)

في عام 2014، إحتفلت بالذكرى السنوية العشرين لإنشاء مختبري للبحوث، وتزامن ذلك مع عيد ميلادي الخمسين. أعددت احتفالا صغيرا عرضت فيه صورة مختبري الصغير في منزل طفولتي في هوائي. الثلاثون شخصا، الذين حضروا المناسبة، كانوا مجموعة من طلبة الدكتوراه وعلماء ما بعد مرحلة الدكتوراه وموظفي المختبر، وغيرهم من الشخصيّات المهمة، بما فيهم إبني، أندرو. جرى الإحتفال في ثلاثة منازل استأجرناها في ضواحي مدينة كونا، على الشاطئ الغربي للجزيرة الكبيرة، وعلى مبعدة خمسة عشر دقيقة فقط من الشاطئ، وبعض ساعات بالسيارة من منزلي في هيلو، حيث نشأت. كنّا خلال اليوم نتنزّه سيرا على الأقدام في متنزّه محميّة Hawai’i Volcanoes National Park والذهاب الى الأسواق والى الشواطئ والغطس وسط الشعاب المرجانية البكر المحيطة بالجزيرة. لقد امضينا أمسية مذهلة ونحن نمتع أنفسنا بمناظر خلابة من الهالة الحمراء التي خلقتها الطبيعة من تدفق الحمم من فوهة بركان هَليماؤماؤ Halema‘uma‘u Crater. كما تسامرنا مساء لعدة ليال نأكل الپيتزا ونحتسي البيرة في منازلنا المستأجرة، نتحدّث ونرقص ونغني معا بمرح وانشراح.

وبطبيعة الحال، خصّصنا كما في أيّ لقاء علمي، وقتا لعرض بحوثنا على مدار أربعة أيام إذ عقدنا أربع ندوات مصغّرة. القى كلّ عضو في المختبر حديثا مدته خمسة عشر دقيقة حول موضوع من اختياره، وتراوحت

الموضوعات من تاريخ المختبر الى أدقّها من نقاط بنية الحمض النووي الريبي.

في اليوم الرابع، رتب روس وِلسُن، عالم في مرحلة ما بعد الدكتوراه، الأمر ليكون آخر المتحدثين. على الأقلّ، إعتقدت أنّه سيكون حديثا حول موضوع معين. بدلا من ذلك فاجأنا روس جميعا باعداد فديو عنّي جمع فيه مقاطع من أشرطة قديمة من نوع VHS كانت موجودة في صندوق احتوى أشرطة كنّا نعدّها على مرّ السنين كنوع من التقاليد المختبرية.

هلل الضيوف وربتوا على كتفي من مقطع لآخر وهي تتعاقب على الشاشة. كان هناك فديو لخطاب القبول الذي ألقيته في حفل توزيع جوائز المؤسسة الوطنية للعلوم في عام 1999. وكانت هناك لقطة لي وأنا أحمل عدّاد گاگر Geiger Counter اثناء مقابلة لي مع مجلة *Vogue* جرت عام 2000، ومقتطف من فلم وثائقي أعدّه فرِدرِك وايزمَن عن مختبري، وكان ذلك بحلول الوقت الذي انتقلت فيه من جامعة ييل الى جامعة كاليفورنيا في بِركلي.

كما تضمّن العرض مقتطفات من لقطات قصتين إخباريتين ظهرت كلتاهما على التلفزيون عن أول اكتشاف كبير قادم من مختبر ييل عام 1996. تذكرت تلك المناسبات رغم أنّني لم أتذكر تفاصيلها. الإندفاع المفاجئ للإنتباه لمختبري كان مثيرا للفرحة والقلق بعض الشيء، خاصة بالنسبة لي كباحثة شابة قضت معظم وقتها معزولة في مقعد المختبر.

من بين جميع المقاطع الموجودة في فديو روس، كانت تلك التي حظيت بأعلى صيحات الإستحسان من قبل المجموعة، هي التي أعادت كلّ شيء من صور قديمة، يعود بعضها الى فترة الثلاثينات والنغمة القديمة لمذيعي الأخبار ومشهد أجهزة الكومبيوتر القديمة، التي عفا عليها الزمن، والتي كانت أحدث طراز في حينها في تلك الأيام.

حين انضممت الى صفوف الضاحكين، عاد بي ذهني الى الوراء عبر تلك السنين والى الأيام الأولى لعملي في جامعة ييل، وتذكّرت الآمال

والمخاوف، التي واجهتها عندما شرعت في مجال بحث جديد محفوف بالمخاطر. إنّه المشروع الذي حذرني العديد من العلماء أنّه لن ينجح أبدا. جلبتْ تلك المقابلات الإخبارية معي وأنا أصغر سنا، إستعادة لمشاعر الإبتهاج الشديد وكما الخوف من الخسارة العميقة، التي صبغت تلك السنوات. كما قدّمت تعليقاتي المسجلة مفاجأة لتوقع ما سيحدث بعد ذلك بكثير من خلال تقدّم بحثي في اتجاهات جديدة.

في وقت تلك المقابلات، كان مختبري قد حدّد للتوّ الأبعاد الثلاثة لهيكل الموقع الدقيق لكلّ ذرة من جزيء من الحمض النووي الريبي، والذي يشكّل جزء أكبر ممّا يُسمّى Self-splicing Ribozyme جزيء الريبوزيم ذاتي التضفير. في ثمانينات القرن الماضي، كان توم چيك مشرفا على بحوثي لما بعد مرحلة الدكتوراه في جامعة كولورادو بمدينة بولدر. حصل الأستاذ چيك على جائزة نوبل لاكتشافه الريبوزيمات ذاتية التضفير. كان اكتشافه بمثابة إختراق علمي باهر، لأنّ وجود الريبوزيمات ذاتية التضفير يقترح أنّ الحياة على الأرض نشأت من جزيئات الحمض النووي الريبي، الذي يمكن أن يُشفّر المعلومات الجينية ويُكرر تلك المعلومات في الخلايا البدائية. عندما بدأت مختبري في جامعة ييل عام 1994، كنت اهدف أن أبني على اختراق توم من خلال دراسة بنية الريبوزيم لفهم كيفية عمله بشكل أفضل. أردت معرفة كيفية استخدام الحمض النووي الريبي RNA باعتباره جزيء يرتبط ارتباطا وثيقا بالحمض النووي DNA، يمكن أن يعمل كمستودع من التعليمات الجينية وكجزيء نشط كيميائيا وقادر على تغيير شكله وسلوكه البايولوجي. لقد بلغ هذا الجهد ذروته في الإكتشاف المثير بشكل خيالي، أنّ الحمض النووي الريبي يمكن أن يتحوّل الى هيكل ثلاثي الأبعاد مختلف تماما عن البساطة الأنيقة Elegantly Simplicity للحلزون المزدوج للحمض النووي DNA Double Helix.

غير أنّ سعادتي في تحديد بنية الريبوزيم والعمل الذي قمت به بالإشتراك مع طالب الدراسات العليا جَيمي كَيت، كانت مصحوبة بمأساة شخصيّة. أتصل والدي في ذلك الخريف بمكتبي في جامعة ييل وابلغني

اخبارا مروّعة. لقد تمّ تشخيصه بمرض سرطان الجلد المتقدّم. خلال الأشهر الثلاثة الأخيرة من حياته، سافرت الى هوائي من نوهَيفِن ثلاث مرّات، وقضيت معه الأيام والليالي وأنا أجلس جنب سريره ممسكة يده وأقرأ له مقاطعه المفضلة من كتاب "والدِن" للمؤلف هنري دَيفِد ثورو، بينما كانت انغام سمفونيات موزارت تنساب عذبة ناعمة تضفي على الجو سحرا، ووالدي مستلق على سريره واهنا. ناقشنا مفعول أدوية التخفيف عن الآلام وما يحدث لنا بعد الموت. كان مهتمّا دائما بأبحاثي ويسألني باستمرار عن أحدث نتائجي في المختبر. في إحدى المرّات أطلعته على صورة لجزيء الريبوزيم باللون الأخضر، فعلق أنّها تشبه "فيتوچيني الخضراء!" (نوع من الپاستا الإيطالية شائع الأستعمال في مقاطعة توسكني). رحل والدي عن هذا العالم بعد ذلك بثلاثة أسابيع.

تملكني الحزن لوفاته، لكنّني حاولت إلهاء نفسي بالعودة الى العمل، مدفوعة بثقتي بانقاذ حياة الناس يوما ما من هذه الأمراض، أو على الأقل تحسين تلك الحياة، من خلال بحوثنا. كان مشروع الريبوزيم، مثله مثل الكثير من الأبحاث العلمية مدفوعا لتحقيق هدفين. الأوّل هو تسليط الضوء على الظواهر الطبيعية غير المستكشفة، والآخر هو وضع المعرفة للإستخدام العملي. مرّة أخرى، وعندما قرّرت تحديد التركيب الجزيئي للرايبوزيم، اعتقد العديد من علماء الأحياء أنّ هذا قد يوفر نوع الجزيء لطريقة بديلة لعلاج الأمراض. الطريقة القائمة على الريبوزيم، كما تمّ تصوّرها في ذلك الوقت، أنّها تختلف عن العلاج الجيني، الذي يهدف الى اصلاح العيوب الوراثية عن طريق حقن الجينات الصحية، وفحص الجينات ومراجعتها بهدف اصلاح الخلل فيها. سيسمح الريبوزيم للأطباء بعلاج المرضى عن طريق اصلاح جزيئات الحمض النووي الريبي المعابة، وهي تلك الرسل، التي تستخدمها خلايانا لتحويل الحمض النووي الى پروتين.

في ضوء سعادتي بشأن اختراق الريبوزيم، صرّحت في المقابلة التلفزيونية المشار اليها في أعلاه أنّ هذه الجزيئات قد تصبح يوما ما أدوات لفحص الحمض النووي ومراجعته. وبعد كلّ شيء، كان هناك بالفعل دليل

على أنّ بعض الريبوزيمات كانت قادرة على احداث تغييرات كيميائية في الحمض النووي. خلال مشاهدة مقطع الفديو البالغ من العمر 20 عاما تقريبا، رأيت نفسي أضع خطا مباشرا لهذا التطبيق بالذات. قلت، "أحد الإحتمالات لذلك أنّنا قد نتمكن من التوصّل الى علاج أو معالجة الأشخاص الذين يعانون من عيوب وراثية... نحن نأمل أن يقدّم هذا الإكتشاف بعض الأدلة حول إمكانية أن نكون قادرين على تعديل الريبوزيم، بحيث يمكن أن يعمل كمجموعة لإصلاح الجزيئات وإصلاح الجينات المعابة، نتيجة اصابتها بالخلل."

وكما اتضح، لم يحدث هذا التطوّر بالذات، أو على الأقل لم يحدث بعد. وفي حين ذلك شقّ عدد من العلاجات القائمة على الريبوزيم في النهاية طريقه الى التجارب السريرية، ولكن لم يثبت أيّ منها فعاليته في علاج أمراض وراثية. غير أنّ المقابلة أعادتني الى الإتصال الحالي غير المتوقع ببحثي الجاري.

الذي لفت انتباهي عندما جلست في ذلك المنزل المستأجر في هوائي، هو كيف كانت الكلمات التي اخترتها وقت المقابلة قد عكست تطوّرا مفاجئا في مسار عملي. عندما وصفت ابحاثنا عن الريبوزيم من حيث امكانية اصلاح الجينات، لم تكن لديّ أيّة فكرة أنّه بعد عقدين من الزمن تقريبا، سيحدّد فحص الجينات ومراجعتها مسيرتي المهنية.

بعد حوالي خمسة عشر عاما على بثّ تلك المقاطع الإخبارية، شاركت في خطّ التحقيق، الذي كان وعده أكبر بكثير من أيّ شيء آخر كنت اتخيله كعضوة جديدة في هيئة التدريس عام 1996. لقد حدث ذلك بينما كنت أدرس نظاما بايولوجيا آخر هو جهاز المناعة حيث يلعب الحمض النووي الريبي RNA دور البطولة. ولكن على عكس الريبوزيم، الذي ركّز على موضوع سبق أن تلقى قدرا هائلا من الإهتمام بسبب أنّ مكتشفه نال جائزة نوبل، بدأت رحلتي في عالم مجهول، وكأني قبّرة تصدح وحيدة في الحقل. بدأت وتقدمت حذرة عبر سلسلة من الإجتماعات غير المتوقعة وتعاون الصدفة. جلست هناك في هوائي مع افراد العائلة وزملاء العمل أشاهد

نفسي شابة على شاشة التلفزيون، وتعجّبت من الكيفية التي بدأت بها الفكرة الأساسية لإصلاح الجينات، التي اصابها الخلل، وأن تكون تلك اللحظة مرتبطة بمسيرتي المهنية.

لن انسى اطلاقا أوّل مرة سمعت فيها مصطلح كرسپَر.

كان ذلك في عام 2006، حين كنت جالسة وقتها في مكتبي في الدور السابع من مبنى ستانلي في جامعة كاليفورنيا في بَركلي. رنّ جرس الهاتف وكانت على الخط جيليَن بانفيلد، أستاذة زميلة في بِركلي من قسم علوم الأرض والكواكب وعلوم البيئة وادارتها السياسية. لم أكن أعرف جِل إلّا بالسمعة، ولم تكن تعرف عنّي سوى القليل. أوضحت أنّها عثرت على موقع الوب الخاص بمختبري، وبعد بحث سريع باستعمال Google أرادت معرفة عالم متخصص بالأحياء الدقيقة يركّز بشكل أساسي على التفاعلات بين الكائنات وبيئاتها. كانت تريد معرفة اعضاء هيئة التدريس في بِركلي، من الذين يبحثون عن تداخل الحمض النووي الريبي والنظام الجزيئي الذي تستخدمه الخلايا النباتية والحيوانية لقمع جينات معينة تستخدمها الكائنات الحية أيضا خلال الإستجابات المناعية. كان ذلك موضوعا اتسع نطاقه في تجارب مختبري.

ذكرت جِل أنّ مختبرها يدرس شيئا سمعت عنه بأنّه مدهش اسمه CRISPR. لم تعرف عنه الكثير، فاكتفت بالقول إنّ تعريفه ظهر من خلال البيانات، التي كان مختبرها يحللها، وأرادت أن تستعمله لتوسيع بحثها باستخدام أدوات من علم الوراثة والكيمياء الحيوية. كانت هناك مجموعتان من المهارات، التي يمكن لمختبري تقديمها. إعتقدت على وجه الخصوص أنّه قد تكون بعض أوجه التوازي والتداخل بين كرِسپَر والحمض النووي الريبي موجودة. سألتني إن كنت أرغب أن نلتقي لمناقشة الموضوع.

تأثرت بشدة من حماس جِل، بالرغم من شكوكي بشأن طلبها. لم تكن لديّ أيّة فكرة عمّا كانت تبحثه. وبسبب حماسها الواضح عبر مكالمة الهاتف تلك، وافقت على مقابلتها لنتناول القهوة في الأسبوع التالي.

شرعتُ إثر المكالمة ببحث سريع في المؤلفات العلمية فوجدت حفنة من المقالات حول هذا الموضوع، الذي كانت جِل متحمّسة للغاية بشأنه. وبالمقارنة، فإنّ تداخل الحمض النووي الريبي، الذي كانت دراسته بالكاد تبلغ 8 سنوات، يوجد بالفعل أكثر من 4000 مرجعا عنه. وصل الإنتباه ذروته عندما حصل مكتشفاه أندرو فاير وكرَگ ميلو على جائزة نوبل في وقت لاحق من ذلك العام. الندرة النسبية للمنشورات حول موضوع جِل جعلت من الصعب تقييمه، لكنّه أثار فضولي.

قمت بقراءة سريعة للعديد من المقالات الأساسية لمعرفة ما يكفي أنّ هذا الشيء، CRISPR، يشير الى منطقة من الحمض النووي البكتيري وأنّ الإختصار يرمز الى "**التكرارات العنقودية المتناظرة القصيرة منتظمة التباعد**". لم أقرأ أكثر من ذلك، فقد تعثرت بسبب الإصطلاحات التي وجدت صعوبة في فهمها. ظننت أنّ جِل سوف توضح لي الأمور حين نلتقي.

أظهر لي بحثي باستعمال گوگِل مدى نجاح العالمة جِل. كانت رائعة وخلاقة منخرطة في العديد من مجالات العلوم المتنوعة. لقد نشرت مقالات بعناوين مثل "Mineralogical Biosignatures والبحث عن الحياة على سطح المريخ" و"التصوير الجيوفيزيائي لمحفز التمعدن المايكروبي". تضمّنت ابحاثها جمع ودراسة عيّنات من مصادر بعيدة مثل المحيطات العميقة تحت اليابان والبحيرات شديدة الملوحة في أستراليا والمنجم الحمضي لمياه الصرف الصحي في شمال كاليفورنيا. كانت هذه المشاريع الغريبة على النقيض بشكل ملحوظ ممّا كنت أقوم به من بحوث. الى جانب الحاجة الى رحلات متكررة الى جهاز الأشعة السينية، ومعجّل الجسيمات في مختبر لورَنس للبحوث الوطنية، جرت معظم بحوثي في الغالب داخل الأنابيب الزجاجية في مختبري.

بسبب تأثري الكبير بأبحاثها، وايضا من أجل أسبابي العلمية الخاصّة، كنت أكثر حرصا على مقابلة جِل. لقد انتقلت الى بِركلي من جامعة ييل قبل 4 سنوات مع زوجي الحالي جِمي كَيت وابننا حديث الولادة، أندرو. على الرغم من أنّ بحوثي أخذت منحا جديدا، كنت آمل في توسيع نطاق مختبري

واختيار بعض المشاريع الإضافية وإقامة شراكات مع زملاء جُدد. يمكن أن يكون هذا اللقاء المرتقب مع جِل مجرّد مقدمة كنت أبحث عنها.

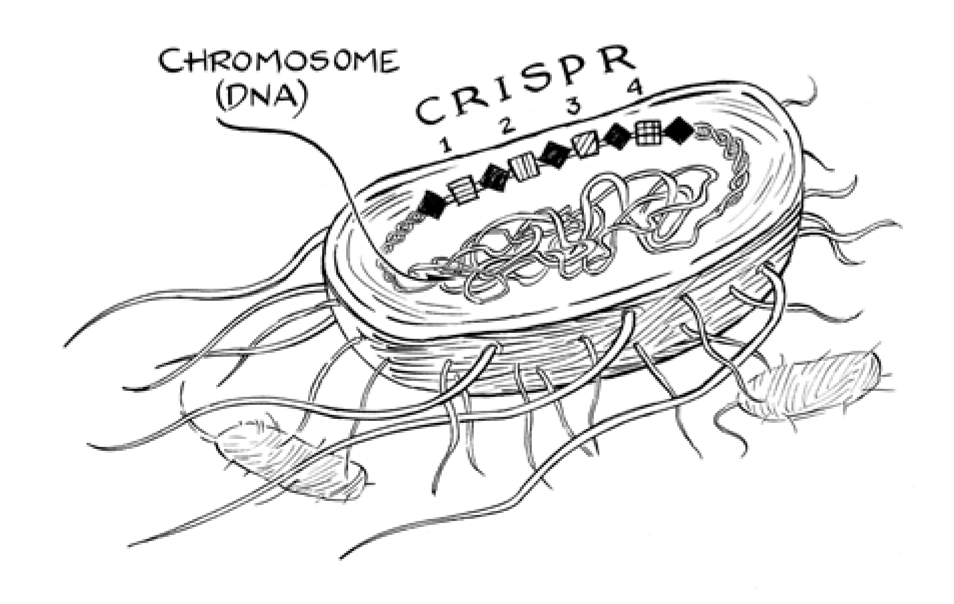
إلتقيت مع جِل في الأسبوع التالي في مقهى "حركة الكلام الحر" بالقرب من أحدى مكتبات الجامعة. كان يوما ربيعيا صاخبا. عندما وصلت كانت جِل جالسة بالفعل على مقعد إسمنتي لطاولة في الفناء الخارجي، وبجانبها دفتر ملاحظاتها وكومة من الأوراق. بعد أن تحدثنا قليلا، التقطت دفتر ملاحظاتها وبدأت حديثها الجاد.

قامت بسرعة برسم مخطط لكرسپَر. رسمت أوّلا شكلا بيضاويا كبيرا لتمثل خلية بكتيرية، ثمّ قامت برسم دائرة داخل الشكل البيضاوي لتمثل الكروموزوم البكتيري وأضافت سلسلة من الأشكال المربعة والماسية المتناوبة على جانب واحد من الدائرة لتمثيل منطقة الحمض النووي. وهذه المنطقة على ما يبدو هي CRISPR. ظللت جِل الأشكال الماسية وذكرت أنّها متطابقة لامتدادات من نفس الحروف الثلاثين من الحمض النووي. ثمّ قامت بترقيم المربعات وبدأت بالتتابع من رقم 1، مع توضيح بأنّ كلّ مربع يُشكّل تسلسلا

فريدا من الحمض النووي.

وأخيرا أوضحت كلمات الرمز، *Clustered Short Palindromic Regularly Interspaced Repeats* "**التكرارات العنقودية المتناظرة القصيرة منتظمة التباعد**". بدت تلك الكلمات منطقية الآن بالنسبة لي. كانت تكرارات الأشكال الماسية القصيرة والمربعات عبارة عن سلاسل متباعدة تقطع التكرارات بشكل منتظم. وهذه المصفوفات الماسية المربعة متجمعة في منطقة واحدة فقط في الكروموزوم، وليست موزعة عشوائيا. عندما قمت فيما بعد بفحص تسلسلات الحمض النووي المتكرّرة في مختبري، أصبح الحرف P في الإختصار واضحا أيضا. كانت التسلسلات متماثلة تقريبا عند قراءتها في أيّ اتجاه، فقط مثل متناظر Palindrome "سن الشيخوخة" Senile Felines.

الفكرة الأساسية القائلة بأنّ الخلايا يمكن أن تحتوي على تسلسل الحمض النووي المتكرّر، ليست في حدّ ذاتها مفاجأة. أكثر من 50% من الجينوم البشري يحتوي على ذلك. أضف اليه أنّه، يجب أن نتذكّر وجود أكثر من مليار حرف من الحمض النووي، الذي يتألف من انواع مختلفة من مصفوفات التكرارات، التي يتمّ نسخ بعضها ملايين المرّات. على الرغم من أنّ الجينوم البكتيري الأصغر يحتوي نسبيّا على كمية أقلّ بكثير، كنت أعلم أنّه يحتوي أيضا على متواليات متكرّرة، بعضها يشترك في المصطلحات مع CRISPR مثل متواليات متناظرة خارج الجين REP المتكرّر وبكتريا عناصر الفسيفساء المتناثرة BIME. لكنّني لم أسمع قط عن أنّ الحمض النووي يعيد نفسه بهذا النوع من الدقة والتوحيد، حيث أنّ كلّ تكرار متطابق تماما ويفصله دائما عن جاره تسلسل فاصل عشوائي مماثل الحجم.



الكرِسپَر داخل الخلية البكتيرية.

دفعني فضولي لمعرفة المزيد عن المناطق الغريبة من الحمض النووي البكتيري، أن أسأل جِل عن وظيفة هذا الحمض البايولوجية. أصِبت بخيبة أمل حين ردّت أنّها لم تكن تعرف تلك الوظيفة. لكنّ مختبرها كشف عن دليل مهم، وهو أنّ الحمض النووي أظهر متواليات من مجموعات بكتيرية طبيعية وأنّ كلّا منها، بشكل أساسي، يحتوي على خلية كرِسپَر

مصفوفة مختلفة بسبب التسلسلات الفريدة المتداخلة بين التكرارات. كان هذا غير مسبوق تماما لأنّ كلّ جزء آخر من الحمض النووي كان متطابقا تقريبا في كلّ من هذه الخلايا. لقد أدركت جِل أنّ تقنية CRISPR ربّما كانت أسرع المناطق تطورا في الجينوم، بما يتفق مع الوظيفة التي يجب أن تتغيّر أو تتكيّف بسرعة استجابة لشيء تواجهه الخلايا في بيئتها.

قبل سنوات قام الأستاذ الأسباني فرنسسكو موهِكا، بكشف نفس انواع التكرارات بشكل كامل، حتى غير ذات الصلة بالكائنات الحية الدقيقة وحيدة الخلية البدائية، التي تفتقر مثل البكتريا الى النوى. (البكتريا والعتائق Archaea، يُشار اليها مجتمعة "بدائيات النوى". وتشكل حقيقيات النوى المجالات الثلاثة، التي تشمل كافة أشكال الحياة على الأرض). وكما قالت جِل فإنّه تمّ العثور بواسطة كرِسپَر على نصف جميع البكتريا، التي تمّ تسلسلها حتى الآن، وفي كلّ جينوم أثريٍ Archaeal Genome. في الواقع، يبدو أنّها أكثر من عائلة مشتركة على نطاق واسع لتكرار تسلسل الحمض النووي في جميع بدائيات النوى Prokaryotes.

أحدثت هذه المعلومات قشعريرة في عمودي الفقري. إذا كان كرِسپَر موجودا في العديد من الأنواع المختلفة، فهناك فرصة جيّدة أنّ الطبيعة كانت تستعمله لإداء شيء مهمّ.

أصغيت باهتمام بالغ، بينما سحبت جِل نسخ ثلاثة بحوث علمية صدرت عام 2005 من بين كومة الأوراق الخاصّة بها، ولخّصت بحماس نتائج البحوث المتعلقة بتلك البحوث. هناك ثلاثة مختبرات بحثية تعمل بشكل مستقلّ حول هذا الموضوع. الأول يرأسه موهِكا، الذي وجد أنّ عددا من مباعدات كرِسپَر CRISPR Spacers، أي قصاصات الحمض النووي المحصورة بين تسلسلات التكرار، كانت مطابقة تماما للحمض النووي للفايروسات البكتيرية المعروفة. حتى أنّ الأكثر إثارة للإهتمام، يبدو أنّ هناك علاقة عكسية بين عدد متواليات الحمض النووي في كرِسپَر للبكتريا، وتطابق فايروس الحمض النووي، وعدد الفايروسات، التي يمكن أن تصيب المحتوى على بكتريا كرِسپَر. وكلما ازداد عدد التطبيقات، إنخفض خطر الإصابة. بحث جِل الرائد الخاصّ، الذي فيه أنّ

جينومات الحمض النووي من جرثومة كاملة، تمّت اعادة بناء تجميعها من خلال تسلسل تداخل أصغر. وأظهرت أجزاء من الحمض النووي وتجميعها معا ذلك العدد أيضا من التسلسلات المتداخلة في صفيفات كرِسپَر CRISPR Arrays، التي تطابق تسلسل الحمض النووي الفايروسي في البيئة.

قدّمت النتائج مجتمعة تلميحا رئيسيا عن دور كرِسپَر الذي يلعبه في البكتريا والعتائق. كما كشفت هذه الفرق بين الباحثين أدلة تشير الى أنّه من المحتمل أن كرِسپَر يكوّن جزء من جهاز المناعة البكتيري القديم، وهو تكيّف سمح للمايكروبات أن تقاتل الفايروسات Microbes to fight off Viruses.

وأخيرا أطلعتني جِل على آخر مقالة عن كرِسپَر نشرتها المعاهد الوطنية للصحة وكانت من إعداد كيرا مَكروفا ويوجين كونِن، وعنوانها "مفترض نظام المناعة على تداخل الحمض النووي الريبي في بدائيات النوى". جعلني العنوان على الفور كمدمنة مخدّرات، أريد المزيد. على الرغم من أنّ هذه المقالة، مثل المقالات الثلاثة السابقة، تفتقر الى البيانات التجريبية القاطعة، فقد قام معدّوها بعمل مثير للإعجاب ومهمة تجميع المعلومات المتوفرة حول كرِسپَر. لقد جمعوا نتائج عدد من الدراسات السابقة مع تحليل خبير لانتشار كرِسپَر في الأنواع المختلفة، وقاموا بتجميع ملف لفرضية جديدة مثيرة للإهتمام تشير الى أنّ الحمض النووي الريبي كان مشاركا رئيسيا في الجهاز المناعي للكائنات وحيدة الخلية كالبكتريا. كما أنّ هذا النظام قد يكون مشابها من الناحية الوظيفية لأحد اهتماماتي البحثية عن تدخّل الحمض النووي الريبي.

لم يكن بإمكان جِل أن تختار طعما أفضل لتحذبني نحو بحوثها. لقد أمضيت حياتي المهنية كلها حتى تلك اللحظة في دراسة جزيئات الحمض النووي الريبي، لكنّني اصبحت أكثر تركيزا على عملية الحمض النووي الريبي وتدخلها في الخلايا البشرية. تقترح مَكروفا وكونِن الآن أنّ كرِسپَر كان مكافئة للبكتريا وتداخل الحمض النووي الريبي. لو كان ذلك صحيحا لأصبح مكان مختبري في الوضع المثالي للتعامل مع هذا الغموض الجديد للوظائف

البايولوجية. كانت الآفاق محيّرة للغاية، لأنه بينما طرح علماء آخرون فرضيات حول تقنية كرِسپَر، لم يجرِ أحد بعد التجارب لإثبات أو دحض تلك النظريات. لم يكن التوقيت ليكون أفضل لعلماء الكيمياء الحيوية مثلي، لكي أنطلق في المعركة وأبدأ اكتشاف كيفية عمل كرِسپَر.

عندما افترقنا أنا وجِل، شكرتها ووعدتها أن نبقى على اتصال. سأحتاج التفكير بكلّ هذه المعلومات وهضمها وتقدير التكاليف وفوائد إضافة أبحاث كرِسپَر على عبء العمل في مختبري. لو اتجهت لتحقيق هذه المهمة، فإنّي احتاج الى جهود عالِم آخر ليشرف على إدارة هذا المشروع يوما بيوم، لأنّني أساسا مشغولة جدّا في إدارة المختبر، وليس عندي مجال لمعالجة مشروع جديد بنفسي.

سأحتاج أيضا الى مراجعة بعض الدراسات لصقل عالم البكتريا والفايروسات، التي تصيبها. لقد نشرت العديد من المقالات في المجلات العلمية حول فايروس التهاب الكبد C، وكنت أدرس فايروس الإنفلونزا مع باحث جديد لما بعد مرحلة الدكتوراه في مختبري، وعرفت أنّ تدخّل الحمض النووي الريبي كان مساره مرتبطا ارتباطا وثيقا بالدفاعات المضادة للفايروسات في النباتات والحيوانات. لكنّني لم أدرس مطلقا الفايروسات البكتيرية، أو حتى فكّرت كثيرا بها. إذا أردت الإنضمام الى جِل في سعيها، فلا بُدّ أن يتغيّر ذلك.

فرِدرِك تورت، عالم بكتريا بريطاني عمل في اوائل القرن العشرين على توثيق الفايروسات البكتيرية. ومن المفارقات، مع ذلك، أنّ الفايروسات هي التي بدأ بها للتحقق في عدوى الحيوانات والنباتات، وليس البكتريا. لقد تمّ اكتشافها بالفعل قبل وقته بزمن طويل. لكنّه بينما كان تورت يحاول زراعة هذه الفايروسات من مواد الروث والتبن، لاحظ شيئا غريبا هو بكتريا من صنف *Micrococcus*Genus. ظهرت العينة أنّها اعراض مرضية بدلا من كونها نموا في مستعمرات كثيفة غنية بالعناصر الغذائية البكتيرية، كما تفعل معظم البكتريا الأخرى. بدت هذه مائية شفافة. إذا قام بدهن القليل من المكوّرات الدقيقة ذات المظهر المائي في عينة *Micrococci* السليمة،

فإنّ العينة الأصلية تأخذ نفس المظهر الزجاجي، كما لو أنّها أصيبت بشيء. كتب تورت ورقة بحث أشارت الى أنّ العامل المعدي يمكن أن يكون فايروسا. لكنّ فكرة أن تُصيب البكتريا الفايروس لم يسمع بها أحد في ذلك الوقت، وقدّم آخرون تفسيرات محتملة للتحوّل. لم يستطع أحد الجزم بما أضر في العينة السليمة.

في عام 1917 وبعد مرور عامين على نشر بحث تورت، تمّ اكتشاف الفايروسات البكتيرية من قبل طبيب كندي المولد يُدعى فِلِكس ديرَل أثناء وجوده في فرنسا خلال الحرب العالمية الأولى. تمّ تعيين ديرَل للتحقيق في اندلاع الزحار Dysentery وانتشاره بين صفوف رجال سلاح الفرسان هناك. كان عازما على معرفة سبب تعافي بعض المرضى وموت الآخرين، أخذ ديرَل عينات براز رجل مريض واخضعها لتحليل صارم. استعمل أولا منخلا دقيقا لترشيح البراز وإزالة جميع المواد الصلبة، بما في ذلك أيّة بكتريا، في العينات. ثمّ نشر السائل المصفى فوق مستنبتات Bacteria Dysentery-causing *Shigella*. صُدِم ديرَل في اليوم التالي، حين اكتشف أنّ عينة البكتريا المعدية في العينات السائلة قد "ذابت مثل السكّر في الماء." لقد اختفت بين عشية وضحاها. والأكثر روعة، أنّه حين هرع الى المستشفى لمتابعة وضع المريض الذي أخذت منه عينة البراز، وجد أنّ حالة الرجل قد تحسّنت بشكل ملحوظ. وبتجميع الدلائل معا، خلص صاحبنا الى أنّ الطفيلي، أو ما أسماه بالعاثية أو "آكل البكتريا" يعيش لفترة قصيرة تكفي للمرور عبر الفلتر لتدمير بكتريا الشيگالا *Shigella*. يبدو أنّ هذه العاثية تصيب البكتريا بنفس طريقة النباتات والحيوانات المصابة بالفايروسات.

المزيد من العاثيات، التي تُنطق Phages فَيجِز للإختصار، تمّ اكتشافها في السنوات التي اعقبت تجربة ديرَل، وكلها لاستهداف نوع معيّن من البكتريا. تضاعفت اصناف العاثيات المعروفة ونمت الإثارة حول ما اصبح يُسمى العلاج بالعاثيات، Phages Therapy. كانت الفكرة تقول بأنّه يمكن استخدام العاثيات لعلاج الإلتهابات البكتيرية. على الرغم من أنّ بعض العلماء

كانوا غير مرتاحين من فكرة حقن فايروسات حية في المرضى من البشر، كانت حقيقة ذلك تظهِر أنّ العاثيات تتجاهل الخلايا البشرية تماما، ولم تظهر آثار سلبية عندما تمّ اختبار العلاج في التجارب السريرية. في عام 1923، ساعد ديرَل العلماء السوفيت في انشاء معهد تبليسي، في جورجيا حاليا، لتكريس أبحاث العاثيات التي كانت في ذروتها. كان لدى المعهد أكثر من 1000 موظفا ينتجون أطنانا من العاثيات للإستخدام السريري. إستمر العلاج بالعاثيات حتى العصر الحديث في اجزاء معينة من العالم. إنّ حوالي 20% من الإلتهابات البكتيرية تعالج في جورجيا اليوم بهذه الطريقة. ولكن بعد اكتشاف المضادات الحيوية وتطويرها في ثلاثينات واربعينات القرن الماضي، سرعان ما فقد هذا العلاج الزخم الذي تمتع به، خاصّة في الغرب.

قد يكون استخدام العاثيات كعلاج محدودا، لكنّ العاثيات كانت هبة من السماء للبحوث الجينية. بحلول الوقت الذي حصل فيه الباحثون على ملفات اللمحات الأولى من العاصيات في الأربعينات والخمسينات من القرن الماضي، حتى بدأوا باستخدام نسبة تكبير عالية جديدة عن طريق المجاهر الإلكترونية. وهذه الفايروسات البكتيرية، جنبا الى جنب مع البكتريا، التي استهدفوها، قد قدّمت بالفعل الدعم لنظرية دارِون بشأن الإنتقاء الطبيعي. لقد ساعدوا في إثبات أنّ الحمض النووي، وليس الپروتين هو الجزيء الوراثي للخلية. الحقيقة أنّ الشفرة الجينية توجد في 3 توائم مع 3 أحرف من الحمض النووي تحدّد كلّ حمض أميني من الپروتين. ساعدت العاثيات وتجارب العاثيات أيضا في الكشف عن كيفية تشغيل الجينات وايقافها داخل الخلية، حتى شاع اكتشاف ليدِربَيرگ بأنّ الفايروسات يمكن أن تنقل الجينات الغريبة الى الخلايا المصابة، وهو الإلهام المبكر للعلاج الجيني. نتج عن ذلك عمل *Salmonella* Bacteriophage -specific جراثيم خاصّة بالسالمونيلا. من نواح كثيرة، قامت أسس من علم الوراثة الجزيئي عن طريق التجارب، التي أجريت على الفايروسات البكتيرية.

أنتجت أبحاث Phages فَيجِز أيضا ثورة البايولوجيا الجزيئية في السبعينات. أثناء البحث عن أجهزة المناعة، التي تستخدمها البكتريا للدفاع

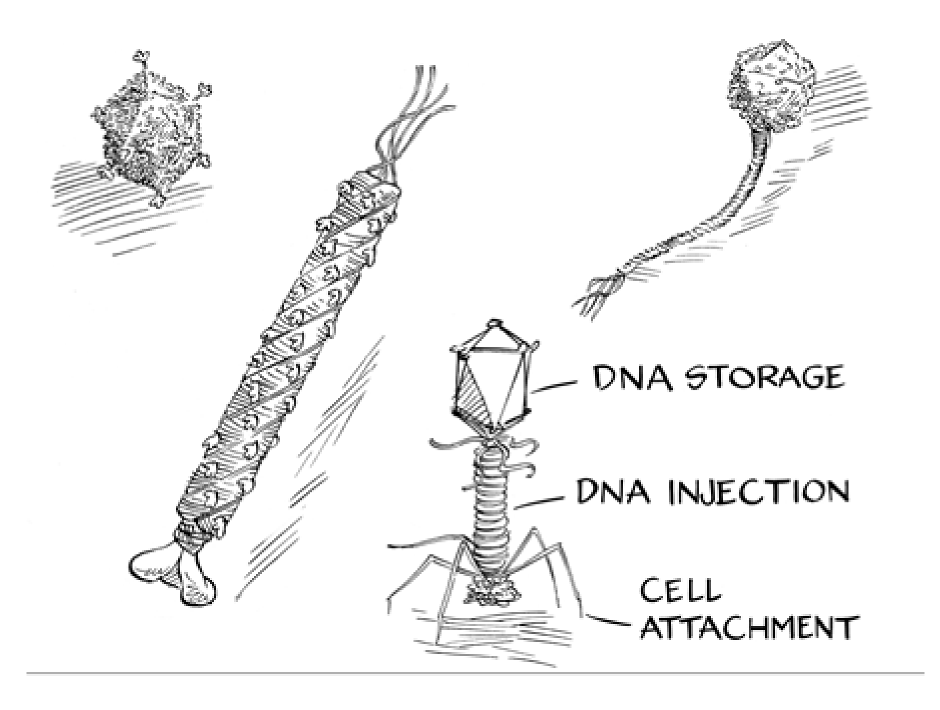
ضدّ عدوى العاثيات، حدّد العلماء فئة من الإنزيمات تُسمّى النوكليازات الداخلية المقيدة Restriction Endonucleases، التي يمكن هندستها لتقطيع المواد التركيبية لشظايا الحمض النووي في تجارب بسيطة داخل انابيب الإختبار. ومن خلال الجمع بين هذه الإنزيمات مع انزيمات اخرى معزولة في الخلايا المصابة بالعاثية، تمكّن العلماء من تصميم واستنساخ جزيئات الحمض النووي الإصطناعية في المختبر. وفي الوقت نفسه، كانت جينومات العاثيات تقدّم هدفا ممتازا للتقنيات الحديثة لوضع تسلسل الحمض النووي. في عام 1977نجح فرَد سانگر وزملاؤه في تحديد تسلسل جينوم الحمض النووي الكامل للعاثية المسماة ΦX174. وبعد مرور 25 عاما، اصبحت نفس العاثية مشهورة مرّة أخرى، لأنّ جينومها هو أوّل ما تمّ تصنيعه بالكامل من الصفر.

ومع ذلك فإنّ العاثيات ليست مجرّد "حيوانات أليفة" شهيرة في المختبرات. هي أيضا الكيان البايولوجي الأكثر انتشارا على كوكبنا، بفارق زمني طويل. إنّها موجودة في كلّ مكان في العالم الطبيعي مثل الضوء والتربة، ويمكن العثور عليها في الأوساخ والماء والأمعاء والينابيع الساخنة وفي لبّ الجليد Ice Cores وفي أيّ مكان آخر يدعم الحياة. يقدّر العلماء أنه يوجد ما مقداره 10^{31} عاثية على سطح الأرض. وهذا يعني 10 ملايين ترِليون ترِليون أو 1 ويليه 30 صفرا. تحتوي ملعقة صغيرة من مياه البحر على خمسة أضعاف عدد العاثيات الموجودة عند البشر. وبشكل لا يُصدّق، فإنّه في مدينة نو يورك هناك العديد والعديد من عاثيات الأرض أكثر من سكان المدينة، الذين يمكن للبكتريا من اصابتهم. وعدد الفايروسات البكتيرية يفوقهم بمقدار 10 الى 1. إنّها تسّبب ما مقداره ترِليون ترِليون إصابة على الأرض في كلّ ثانية. وفي المحيط وحده، يموت حوالي 40% من البكتريا كلّ يوم نتيجة اصابتها بالتهابات العاثيات القاتلة.

إنّ هذه الفايروسات قاتلة بطبيعتها، حيث تطوّرت على مدى بلايين السنين، اعطتها القدرة الوحشية لإصابة البكتريا بكفاءة عالية. كافة العاثيات مبنيّة بشكل خارجي متين من البروتين يُسمّى "قفيصة" Capsid بداخلها

مادة وراثية معبأة. تأتي هذه الكاپسيدات في عشرات الأشكال المختلفة، وتمّ تحسينها لحماية الجينوم الفايروسي بشكل فعّال ونقل المادة الجينية الى الخلايا البكتيرية، حيث يمكن أن تتكاثر وتنتشر. بعض هذه لها اشكال هندسية Icosahedral ذات 20 وجها أنيقا. وبعضها لدية قفيصة كروية متصلة بذيول طويلة. بعض العاثيات مثل Filamentous اسطوانية الشكل، ولعل أكثر الفايروسات رعبا هي التي تبدو وكأنها مركبة فضائية غريبة لها أرجل تلتصق بالسطح الخارجي للخلية. لها رأس تخزن فيه الحمض النووي ومضخات تحقن ذلك الحمض في الخلية بعد أن تلتصق العاثية بها.

طرق عمل الفايروسات مثل أشكالها، متنوعة ولكن دائما فعّالة بدون رحمة. بعض الجينومات الفايروسية تكون معبأة بهذه الطريقة الضيقة في الكبسولات، التي تنفجر في المادة الوراثية في داخل الخلية بمجرّد اختراق قشرة الپروتين، ويتم تحرير الضغط الداخلي مثل فتح قنينة شَمپانيا. وبمجّرد أن تشقّ الجينومات طريقها الى داخل الخلية فإنّها تستولي عليها بالكامل عن طريق أحد المسارين المحتملين. في المسار اللايسوجيني أو الطفيلي Parasitic, or Lysogenic، يتوغّل الجينوم الفايروسي في جسم الخلية ويبقى مدفونا لأجيال عديدة في انتظار اللحظة المناسبة للضرب. على النقيض من ذلك الفايروسات المعدية Lytic، حيث يقوم الجينوم بتوجيه موارد

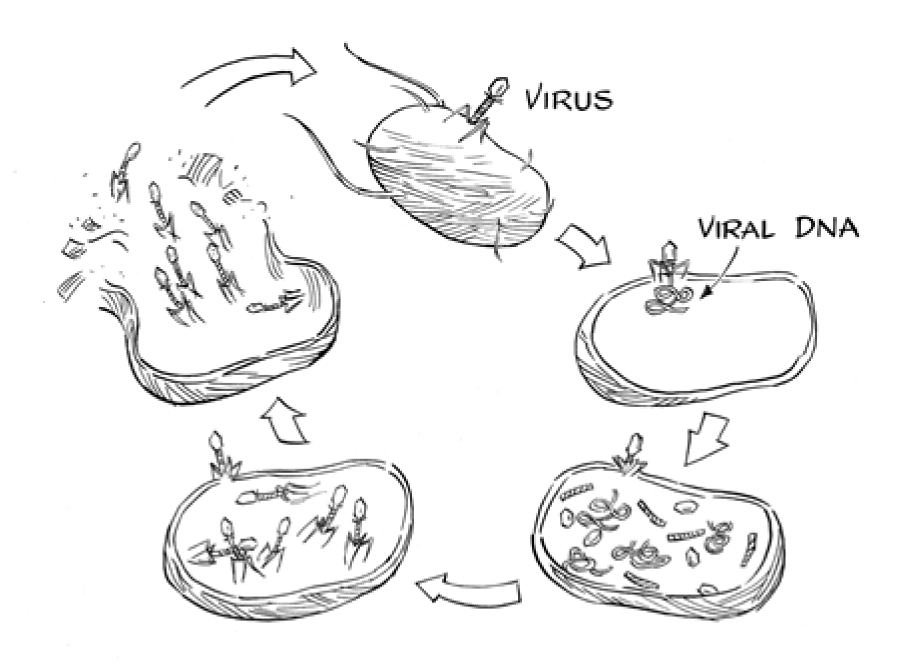


نماذج الأنواع المختلفة من العاثيات البكتيرية

الخلية على الفور الى بكتريا لإنتاج البروتينات الفايروسية بدلا من البروتينات البكتيرية، وتكرار الجينوم الفايروسي عدة مرات حتى تنفجر الخلية بعنف نتيجة الضغط المتصاعد وتنثر العاثيات الجديدة كي تصيب الخلايا المجاورة. ومن خلال هذه الدورة من الغزو الخلوي والسيطرة والنسخ المتماثل والتكاثر، يمكن أن تُمحي عاثية واحدة كافة البكتريا الأصلية خلال ساعات.

لكنّ البكتريا ليست عاجزة تماما في هذه الحرب القديمة. لقد طوّرت النباتات والحيوانات ستراتيجيات دفاعية رائعة عبر مليارات السنوات من عمر الكون. في الوقت الذي تحدثت فيه مع زميلتي جِل، كانت هناك اربع وسائل بكتيرية رئيسية تقوم بواجبات الدفاع عن الخلية. من ابرزها، أنّ البكتريا تقوم بتزيين جينوماتها الخاصّة بعلامات فريدة وبمهارة لتغيير المظهر الكيميائي للحمض النووي، دون التأثير على القدرة الجينية للتعبير عن المعلومات الوراثية فيها. تطلق البكتريا إنزيمات تُسمى نوكلايزات تقييدية Restriction Endonucleases مهمتها تقطيع أيّ حمض نووي يفتقر الى تلك العلامات. وهذا يعني تطهير أيّة جينات فجّة بشكل فعّال، إذا تمكّنت من اختراق حائط

الخلية. تستطيع البكتريا أيضا منع الحمض النووي للعاثيات من التكوين داخل الخلية. ويجري هذا عن طريق سدّ الثقوب التي تحدثها العاثيات في الجدار للحيلولة دون حقن الحمض النووي الخاص بها، أو عن طريق إخفاء جزيئات الپروتين الموجودة على السطح الخارجي للخلية، التي تلتصق بها العاثيات. حتى أنّ الخلايا البكتيرية قد طوّرت طرقا للإحساس بالعدوى القادمة و"الإنتحار" قبل أن تتمكن تلك العدوى من نيلها. يمكن القول إنّها طريقة نكران الذات لحماية المجتمع البكتيري الأكبر.



دورة حياة العاثية

هل يمكن أن يكون كرِسپَر آلية دفاع أخرى مضادة للفايروسات؟ قرأت المزيد عن "سباق التسلح" بين البكتريا والعاثيات، وزاد حماسي بشأن احتمال وجود ذلك النظام من الدفاع في انتظار من يكتشفه.

علاوة على ذلك، عندما قرأت عن CRISPR بدأت في تكوين فكرة عن المكان، الذي أودّ توجيه جهودي في مختبري نحوه، إذا قبلنا تحدّي زميلتنا جِل. التحليلات الحسابية، التي قام بها رود يانسِن وزملاؤه في هولندا، وهو نفس الفريق الذي صاغ في البداية مختصر CRISPR في عام 2002، قد حدّدت مجموعة من الجينات، التي كانت تحيط دائما بكرِسپَر في

مناطق في الكروموزومات البكتيرية. لم تكن هذه تسلسلات متكرّرة أو متواليات المباعدة داخل الحمض النووي لكرِسپَر، ولكنّها مجموعة من الجينات المنفصلة بالكامل.

وبناء على القليل، الذي نعرفه عنها، فإنّ الجينات المرتبطة بكرِسپَر، أو جينات كاس *Cas* Genes، تبدو مليئة بالإمكانيات المثيرة. ومقارنة ذلك بالمعروف، تشير الجينات الى أنّ جينات كاس المشفرة للإنزيمات المتخصصة، التي قد تشمل وظائف فكّ ضغط خيط الحمض النووي المزدوج الحلزوني أو تقطيع جزيئات الحمض النووي الريبي أو الحمض النووي، تماما مثل قطع الحمض النووي من خلال وظيفة نوكليازات التقييد Restriction Endonucleases.

بالنظر لمدى فائدة اكتشاف نوكليازات التقييد هذه بالنسبة لتقنية الحمض النووي المؤتلف في السبعينات، بدا الأمر ممكنا جدّا أنّه من خلال التعمق في بحث هذه الجوانب وغيرها من كرِسپَر، فإنّنا قد نكشف عن كنز دفين من الإنزيمات الجديدة. وهذه البروتينات يمكن أن تكون لها ايضا امكانيات كبيرة في مجال التكنولوجيا الحيوية.

وهكذا ابتلعت الطُعْم.

يتغذّى علماء الأبحاث على المغامرة والفضول والغريزة والعزيمة، لكنّنا نحتاج الى إحساس صحّي بالتطبيق العملي، بالإضافة الى ذلك، سمات أخرى أنبل. هناك تفاهات التمويل والنظر فيها وما تتطلبه من الجهود الكثيرة. أولئك منّا، الذين يديرون المختبرات، نحتاج الى تفويض العلماء الآخرين بالعديد من المهام، التي تدرّبنا على القيام بها بأنفسنا. في الغالب، يعني هذا اختيار الشخص المناسب لقيادة المهمة كلما دخلنا مجال بحث جديد تماما.

كنت محظوظة للغاية بما يكفي للحصول على دعم مالي كبير لمختبري في بِركلي. ولكن عنما فاتحتني جِل لأوّل مرة بتقنية كرِسپَر، لم يكن هناك أيّ شخص في فريقي مؤهلا لتولي هذه المهمة، التي لا يمكن

لأحد التنبؤ بها، وهي مشروع جديد محفوف بالمخاطر. ثمّ، ولحسن الحظ، تقدّم بلَيك وايدِنهَفت بطلب وحضر لإجراء مقابلة في مختبري لوظيفة باحث لمرحلة ما بعد الدكتوراه. حين سألت الشاب عمّا يريده من العمل، سعدت جدا بجوابه حين سألني، هل سمعتِ من قبل عن تقنية كرِسپَر؟ عيّنته على الفور. بعد أشهر كان بلَيك في مكان مريح في بِركلي يعمل بجهد كبير لبدء مشروع CRISPR الخاصّ بنا.

كان بلَيك ذا شخصية دافئة وجذابة ويتمتع بروح المنافسة، ولد ونشأ في ولاية مونتانا وعُرِف بولعه في الرياضة والهواء الطلق. جاء بلَيك الى بِركلي من مدينة بوزمَن، حيث أكمل المرحلة الجامعية الأولى ومن بعدها الدراسات العليا في جامعة ولاية مونتانا. على عكس معظم العلماء الذي وظفتهم من قبل، وهم اشخاص ذوو خبرة في الكيمياء الحيوية أو البايولوجيا الهيكلية، كان بلَيك متخصصا في علم المايكروبايولوجي الضيق Hard-core Microbiologist. وكحال جِل، أمضى جزء من حياته المهنية في المختبر وجزء آخر في الميدان لجمع العيّنات. تطلب بحثه لشهادة الدكتوراه الذهاب الى متنزه يلوستَون الوطني الأمريكي ومتنزّه كامتشاتكا في روسيا، حيث اكتشف فايروسات جديدة كامنة في المياه الحمضية للينابيع الحارة. كان بعض هذه الفايروسات سليما والبعض الآخر معديا، بالرغم من ارتفاع درجات الحرارة الى 170 درجة فهرنهايت. من المعروف أنّ هذه الفايروسات تصيب العتائق Archaea. وهي تلك الكائنات الحية الدقيقة وحيدة الخلية المشابهة للبكتريا وفي جينوماتها توجد تقنية كرِسپَر في كلّ مكان تقريبا. بعد وضع تسلسل الجينوم، عزل بلَيك إثنين من الفايروسات ووجد أنّهما يشتركان بوجود كميات كبيرة من الحمض النووي. وهذا يعني أنّه على الرغم من وجود مسافة جغرافية شاسعة تفصل مابين اليلوستَون وكامتشاتكا، لا بُد أن يكون لهذه الفايروسات سلف مُشترَك. كما احتوى الجينوم أيضا على أدلة حول كيفية عدوى الفايروسات للخلايا المضيفة لها. من خلال تحليلات جينية فايروسية معينة، حدّد بلَيك إنزيما واحدا، وهو مُشتبه به، يسمح للفايروسات بلصق جينوماتها في الحمض النووي للخلايا المضيفة السليمة.

كان هذا النوع من البحث بالضبط هو ما احتجنا اليه من أجل التقدّم في مشروع كرِسپَر، فقط في الإتجاه المعاكس. بدلا من التركيزعلى الجينات الفايروسية التي تروّج للعدوى، كان علينا تعقب الجينات في البكتريا، من التي حجبت العدوى. وهي تلك المرتبطة بكرِسپَر، أو بالأحرى جينات البكتريا، التي اعتقدنا أنّها تمنع العدوى. ما زلنا غير متأكدين من هذا الأمر بصدد كرِسپَر نفسه أو إن كانت جينات كاس قادرة أن تقوم بذلك بالفعل.

تركّز الكثير من نقاشاتنا الأولى على هذه الفرضية الجذابة. إنّ جينات CRISPRs وCas، هي أجزاء من نفس المناعة المضادة لنظام الفايروسات، وأنّ الحمض النووي الريبي RNA يمكن استخدامه للكشف عن هذا النظام. لكنّ الفرضية ليست سوى الخطوة الأولى في أيّة عملية علمية صارمة. نحن بحاجة الى اختبار وجمع الأدلة، التي تدعم نظريتنا أو تدحضها.

في لقاءات مع جِل وحفنة من العلماء المهتمين في مختبر لورنس الوطني في بِركلي، على بعد مسافة قصيرة من مكتبي، ناقشت أنا وبلَيك كيفية إعداد التجارب. كان السؤال الكبيرحول نموذج الكائن الحي الذي يجب أن نستخدمه. كان أحد الخيارات *Sulfolobus Solfataricus*، وهو كائن حيّ دقيق بدائي تمّ عزله لأوّل مرّة في الينابيع الساخنة لبركان سولفاتارا بالقرب من نَپولي في ايطاليا. كان معروفا أنّ هذا الأركون Archaeon يحتوي على CRISPR ويمكن أن يُصاب بالفايروسات، التي اكتشفها بلّيك في محميتي اليلوستَون وكامتشاتكا. بطبيعة الحال، كان هذا امرا مريحا بالنسبة له لأنّه يعرف تلك الفايروسات بشكل حسن. كان الخيار الآخر هو الإشريكية القولونية *Escherichia Coli* المعروفة باسمها الشائع *E. Coli*. وهي أكثر الأنواع البكتيرية المدروسة جيّدا في علم الأحياء الدقيقة، وهي عرضة للإصابة بالعشرات من العاثيات المدروسة جيّدا، ويُمكن شراء العديد منها عبر الإنترنَت. كانت هذه الإشريكية القولونية متميّزة أيضا بكونها أوّل بكتريا يوجد فيها تسلسل كرِسپَر. بالإضافة الى ذلك اقترح بلَيك

Pseudomonas Aeruginosa، وهي جرثومة مسبّبة للأمراض معروفة بمقاومتها للعديد من المضادات الحيوية وواحدة من التي يمتلكها كرِسپَر. كنا نعلم أنّنا سنكون قادرين على التلاعب بالجرثومة المذكورة باستخدام الأدوات الجينية، إضافة الى أنّها يمكن أن تُصاب بواسطة العديد من العاثيات. أمضى بلّيك بعض الوقت في البحث عن عاثيات *Pseudomonas*، ليس في الأماكن الساحرة مثل محمية اليلوستَون ولكن في المنطقة المحلية، وبالذات في محطات معالجة مياه الصرف الصحي.

كان بلَيك صريحا معي جدّا بأنّه يريد التركيز على علم الكيمياء الحيوية وStructural Biology علم الأحياء البنيوي أثناء إقامته في مختبري، وكان حريصا على ذلك في هذا الإتجاه العلمي الجديد. لبدء العمل على تقنية كرِسپَر، قام بتنقية پروتينات Cas، التي تمّ ترميزها في جينوم *P. Aeruginosa*. بدأ في اختبار قدرتها على التعرف بطريقة أو باخرى على الحمض النووي الفايروسي وتدميره، بدء من پروتين كاس الأكثر انتشارا الى كاس1. ثمّ في عام 2007، في نفس الوقت تقريبا، الذي بدأ بلَيك فيه العمل في مختبري، تلقينا مكالمة من جِل حول بحث مثير سيتمّ نشره قريبا من قبل علماء في Danisco، وهي شركة حيوية دَنيماركية وواحدة من الشركات الرائدة في العالم لإنتاج المكوّنات الغذائية Food-ingredient Producers. أظهرت تلك الدراسة باستخدام علم الوراثة، أنّ كرِسپَر بالفعل جهاز مناعي بكتيري، على الرغم من أنّ تفاصيل أخرى لا تزال مجهولة عن قدراته.

كان موضوع دراسة شركة دانِسكو عن بكتريا تخمير الحليب وتسمّى *Streptococcus Thermophilus*. وهي واحدة من شركات الپروبايوتِك Probioticالرئيسية المشاركة في إنتاج الزبادي وجبن الموزاريلا والعديد من منتجات الألبان الأخرى. يستهلك البشر أكثر من مليار ترِليون خلية حية من خلايا التخمير المذكورة *S.Thermophilus* في السنة. وتبلغ القيمة السوقية السنوية لمزارع البكتريا أكثر من 40 مليار دولارا. ربّما ليس من المستغرب أنّ هذا الإستثمار الضخم من قبل صناعة الألبان راجع الى كونها

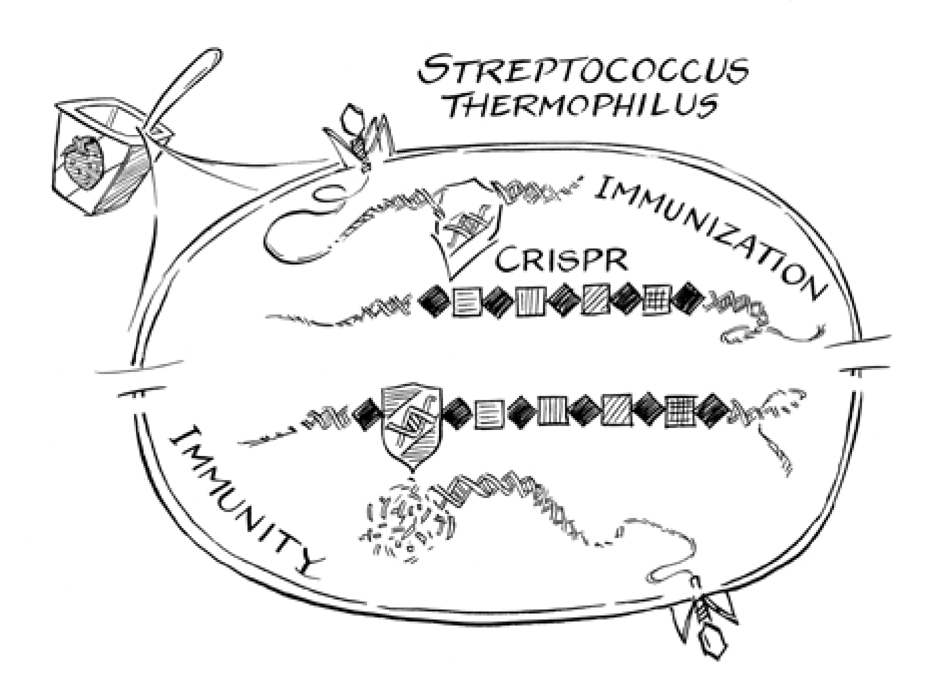
تحت تهديد مستمر من عدوى العاثيات، السبب الأكثر شيوعا لخسائر الإنتاج والتخمير غير الكامل. تحتوي قطرة واحدة من الحليب الخام من 10 الى 1000 من جزيئات الفايروس، ممّا يجعل القضاء على العاثيات أمرا مستحيلا، مهما حاولت شركات مثل دانِسكو مكافحتها من خلال تحسين شبكات الصرف الصحي وتصميم المصانع الجديدة وغيرها من السبل الأخرى. وبناء عليه، لم يتم لحدّ الآن حلّ أيّ جزء من المشكلة.

عمل مع فِلِپ هورفاث وفريقه في Danisco France مجموعة من الباحثين بقيادة رودولف بَرانگو في فرع شركة دانِسكو في الولايات المتحدة. كانوا يدرسون خميرة *S.Thermophilus* لمعرفة ما إذا كان بإمكانهم إيجاد حلّ مختلف. تساءل رودولف وفِلِپ عن السبب الذي يجعل بعض سلالات خميرة سين ثِرموفيلوس أكثر مقاومة لعدوى العاثيات من غيرها. نشرت صناعة منتجات الألبان بالفعل اسماء بعض السلالات البكتيرية الطافرة/المتحوّرة التي كانت أقلّ عرضة للعاثيات، لكنّ رودولف وفِلِپ إشتبها بأنّ مناطق كرِسپَر في جينوم الخميرة المذكورة قد توفر شكلا من اشكال المناعة، التي يمكن أن تكون اقوى من هذه الطفرات العشوائية.

كان رودولف وفِلِپ يعلمان أنّ تسلسل كرِسپَر في خميرة سين ثِرموفيلوس لديه بعض الخصائص المثيرة للإهتمام والتي يمكن استغلالها في ابحاثهما. إكتشف عالم يُدعى الگزندر بولوتين بعضا من هذه الخصائص عندما قام بوضع تسلسل جينوم البكتريا وركّز لاحقا على الحمض النووي لكرِسپَر CRISPR DNA، على وجه الخصوص. ثمّ توسّع في تحليله في النهاية ليشمل أكثر من 20 سلالة مختلفة. لاحظ أثناء تلك المعالجة أنّه على الرغم من تسلسل تكرار كرِسپَر (الماس الأسود المظلل في الشكل الذي رسمته جِل)، كان دائما هو نفسه. وكانت فواصل التسلسلات (مربعات جِل المرقمة) شديدة التباين في السلالة الواحدة من تسلسل الى تسلسل آخر. وعلاوة على ذلك، فإنّ العديد من هذه الفواصل مطابقة تماما لأجزاء من جينومات العاثيات، التي تمّ وضع تسلسلاتها مؤخّرا. النتائج التي توصّل اليها بولوتين تمّ تلخيصها في واحدة من الأبحاث الثلاثة المنشورة عام 2005،

والتي اطلعتني جِل عليها عند لقائنا في مقهى حركة الكلام الحرّ، كي تستطلع رأيي.

الأمر اللافت للنظر من منشورات بولوتين عن سلالات خميرة سين ثِرموفيلوس، التي تحتوي على المزيد من المُباعدات، يبدو أنّها أكثر مقاومة لعدوى العاثيات. الذي لم يكن واضحا هو ما يعنيه هذا. يبدو أنّ البكتريا قد تغيّرت بطريقة ما خاصّة في الحمض النووي لكرِسپَر، لمقاومة جينومات معينة من العاثيات ورفع مستوى نظام المناعة الخاص، على افتراض أنّ هذا هو ما كان عليه كرِسپَر ليكون أكثر فعالية في محاربة تلك الفايروسات.



كرِسبر: بطاقة التطعيم الجزيئي

وبناء على عمل بولتون والتجارب التي صمّمها رودولف وفِلِپ لاختبار هذه الفرضية، برز سؤال فحواه، هل يمكن لسلالة من خميرة سين ثِرموفيلوس *S.Thermophilus* في الواقع أن تجعل نفسها أكثر مقاومة لعاثية معينة عن طريق تضفير جديد للحمض النووي الخاص بكرِسپَر، والذي يطابق تسلسل الحمض النووي الموجود في تلك العاثية؟

من أجل تجاربهم، ركّز باحثو شركة دانسِكو على سلالة خميرة *S. Thermophilus*، التي كانت تُستخدم على نطاق واسع في صناعة الألبان، وما بعدها إثنين من العاثيات الخبيثة، التي تمّ عزلها من عينات الزبادي الصناعية. أخذ تلميحهم من واحدة من أبسط تجارب علم الوراثة، وهو النوع الذي تمّ اجراؤه منذ أوائل القرن العشرين، والذي يقوم على دمج السلالة البكتيرية مع العاثيات في أنابيب اختبار منفصلة تُترك لمد 24 ساعة ثمّ تُفحص لمعرفة فيما إذا كانت أيّة بكتيريا لا تزال على قيد الحياة من خلال نشرها على صحون پتري Petri والسماح لها بالنمو طوال ليلة واحدة. وجدوا أنّه بالرغم من أنّ العاثيات قد قضت على أكثر من 99.9% من البكتريا، فإنّه يبدو أنّ 9 سلالات جديدة من *S. Thermophilus* كانت منيعة ضدّ العاثيات.

وحتى هذه اللحظة، لم يكن هناك شيء جديد يتعلق بتجربة دانِسكو بشكل خاص. لقد استخدم علماء آخرون طرقا مماثلة لعزل السلالات المقاومة للعاثيات من *S. Thermophilus*. لكنّ رودولف وفِلِپ أخذا تحقيقهما لأبعد من ذلك. حاولا تحديد السبب الجيني لهذه المناعة الظاهرة.

كان لدى رودولف وفِلِپ حدس حول أيّ جزء من جينوم البكتريا قد جعل هذه السلالات الطافرة من سين ثِرموفيلوس منيعة ضدّ الفايروسات. لقد اشتبها أنّه قد كان كرِسپَر وافترضا أنّ كرِسپَر يبدو في مناطق هذه السلالات الطافرة الجديدة مختلفا عن كرِسپَر في السلالة الأصلية. وبعد عزل الجينوم وجد الباحثان الحمض النووي لكلّ سلالة متحولة، أنّ كلّ واحدة منها قد توسعت فيها منطقة كرِسپَر لتشمل مقتطفا جديدا من الحمض النووي المقسم بين التكرارات. علاوة على ذلك، فإنّ هذه الفواصل الجديدة متطابقة تماما مع الحمض النووي للعاثية، التي اصبحت تلك السلالة محصّنة ضدّها الآن. كان هذا الوضع الظاهري للمناعة رائعا جدّا لأنّه تمّ تضمين التغييرات ماديا في الحمض النووي في كرِسپَر البكتريا، فاصبحت الحصانة وراثية سيتم نقلها في كلّ مرّة تتكاثر فيها الخلايا البكتيرية.

كما كشف الباحثون في شركة دانِسكو عن طريقة اخرى لمحارية البكتريا للفايروسات، وذلك عن طريق نظام دفاع خامس. بالإضافة الى ما سبق اكتشافه من دفاعات، كما عرفنا الآن، أنّ البكتريا في كرِسپَر فعاّلة بشكل ملحوظ كشكل من اشكال المناعة التكييفية Adaptive Immunity، التي تسمح للجينوم البكتيري أن يستولي على قصاصات من الحمض النووي للعاثيات أثناء الإصابة واستخدامها لتركيب ملف للإستجابة المناعية في المستقبل. وكما قال بلَيك، فإنّ كرِسپَريعمل مثل بطاقة التطعيم الجزيئية (كما يظهر في الشكل على الصفحة السابقة). يكون هذا عن طريق Storing Memories of Past Phage Infections تخزين ذكريات عدوى العاثيات السابقة في شكل تسلسل الحمض النووي الفاصل المدفون داخل مصفوفات فاصل التكرار Buried within the Repeat-spacer Arrays. يمكن للبكتريا استخدام هذه المعلومات للتعرف على العاثيات الغازية اثناء العدوى في المستقبل وتدميرها بالكامل.

بدأ نشر دراسة دانِسكو في جذب الإنتباه الى غموض بايولوجيا الكرِسپَر، كما أنّ تلك الدراسة حفزت على عقد أول مؤتمر عن كرِسپَر في جامعة كاليفورنيا في بِركلي، الذي نظمته جِل بانفيلد ورودولف بَرانگو في عام 2008. ومع ذلك، كما هو الحال دائما في العلوم، فإنّ الباحثين قد حطموا أحد الأبواب ليواجهوا بابا آخر. منذ تطلبت الإستجابة المناعية لكرِسپَرتسلسل الحمض النووي في البكتريا لمطابقة الجينوم بجينوم العاثية بشكل مثالي، كان من الواضح أنّ هذا الجهاز المناعي يستهدف المادة الوراثية في العاثيات لتدميرها. والسؤال هو، كيف يجري ذلك؟ أيّ جزء من الخلية يصبح هو المستهدف؟

لم يمض وقت طويل قبل أن تتبلور الإجابة عن الأسئلة المثارة. كان ستان برونز، عالما في مرحلة ما بعد الدكتوراه يعمل في مختبر جون فان دير أوست في جامعة فاگِنگَن Wageningen في هولندا. قدّم دليلا لا لبس فيه على أنّ جزيئات الحمض النووي الريبي تساهم في دفاع كرِسپَر ضدّ الفايروسات. بنى ستان طرحه هذا على ابحاث سابقة كشفت أنّ جزيئات

الحمض النووي الريبي تطابق بدقة تسلسل الحمض النووي لكرِسپَر داخل خلايا الأنواع البدائية المختلفة بما في ذلك سلالات *Sulfolobus* Strains البركانية، التي درسها بلَيك. أدى هذا الى التكهنات بأنّ الحمض النووي الريبي RNA قد ينسّق في تشخيص وتدمير مراحل استجابة البكتريا المضادة للفايروسات. يجرّب الآن العالم ستان هذه الفرضية على بكتريا *E. Coli*. من خلال هذه الملاحظات نجد تأكيدا على أنّ الحمض النووي الريبي قد لعب هذا الدور في نظام دفاع كرِسپَر في نوع مختلف تماما من الكائنات الحية الدقيقة. وهو دليل جيّد على أنّ الحمض النووي الريبي مطلوب عالميا في انظمة المناعة المرتبطة بكرِسپَر.

كما أظهر ستان أيضا كيف يتمّ انتاج جزيئات الحمض النووي الريبي لكرِسپَر CRISPR RNA في داخل الخلية. أوّلا، تحوّل الخلية البكتيرية مجموعة كرِسپَر بأكملها الى خيوط RNA طويلة تطابق تماما تسلسل CRISPR DNA حرفا بحرف. (يجب أن نتذكّر أنّ RNA هو إبن عمّ جزيئي الى DNA يتكوّن تقريبا من نفس الأحرف، باستثناء استبدال حرف T في الحمض النووي DNA بحرف U في الحمض الريبي RNA). بمجرّد أن تكون الخلية قد خلِقت هناك فيها خيوط من الحمض النووي الريبي المشتق من كرِسپَر. وهو إنزيم يقطعها جراحيا الى خيوط RNA أقصر وذات طول موحّد. الفرق الوحيد بينها هو كون تسلسل فواصلهما. تحوّل هذه العملية صفائف طويلة متكررة في الحمض النووي الى مكتبة جزيئات الحمض النووي الريبي الأقصر، ويحتوي كلّ منها على تسلسل واحد مشتق من فجّة معينة Particular Phage.

تشير هذه النتائج الى الدور الحيوي الذي يلعبه CRISPR RNA داخل الجهاز المناعي البكتيري، وهو دور يتمّ أداؤه من خلال الوظائف الأساسية للحمض النووي الريبي نفسه. نظرا لأنّ الحمض النووي الريبي يشبه الحمض النووي من الناحية الكيميائية، فإنّه يمكنه خلق الحلزون المزدوج الخاص به باستخدام تفاعلات الإقتران الأساسية Base-Pairing Interactions. وهي نفي العملية التي تشكّل الحلزون المزدوج الشهير للحمض النووي. في

مطابقة RNA يمكن أن تتزاوج الخطوط مع بعضها وتشكّل الحلزون المزدوج RNA -RNA. ولكن يمكن أيضا أن يقترن خيط واحد من الحمض النووي الريبي بخيط واحد مطابق من الحمض النووي وتشكيل حلزون مزدوج من RNA -DNA. هذا التنوع ومجموعة متنوعة أخرى من التسلسلات المختلفة الموجودة في CRISPR RNA أعطت العلماء فكرة قيمة مثيرة للإهتمام. ظهر أنّه من الممكن أنّ جزيئات CRISPR RNA يمكن أن تميّز جزيئات كلّ من RNA - DNAفي العاثيات الغازية للهجوم اثناء الإصابة عن طريق الإقتران بأيّ شيء يقابلها، وهكذا يبدأ نوع من الإستجابة المناعية في الخلية.

إذا ساعد الحمض النووي الريبي في استهداف المادة الوراثية الفايروسية بهذه الطريقة، إذا قد يكون كرِسپَر

مماثلا بالفعل لمسار تداخل RNA، الذي كان يُدرس في مختبري، تماما كما تمّ افتراضه في ذلك البحث المنشور الذي جلب إنتباهي الى ابحاث كرِسپَر في المقام الأوّل! في تدخل الحمض النووي الريبي تستطيع الخلايا الحيوانية والنباتية تكوين الحلزون المزدوج RNA -RNA لتدمير غزو الفايروسات. وبنفس الطريقة قد تستهدف جزيئات CRISPR RNA جزيئات Phage RNA أثناء الإستجابة المناعية باستخدام الحلزون المزدوج. لقد كنت مفتونة بالإحتمال اُلإضافي، وهو أنّه على عكس تداخل RNA، قد تكون جزيئات CRISPR RNA قادرة على التعرف على مطابقة الحمض النووي أيضا. وهذه قوّة من شأنها أن تمكّن نظام الدفاع هذا من مهاجمة جينوم الفايروس على جبهتين.

بعد وقت قصير من اكتشاف ستان، قام باحثان في جامعة نورث وسترن وهما لوچيانو مارافيني والمشرف عليه أرِك سونثميَر، العلم منذ أيام دراسته في جامعة ييل، بأنّ CRISPR RNA يمكنه في الواقع أن يقوم بتوجيه تدمير الحمض النووي. من خلال العمل مع *Staphylococcus Epidermidis* وهي كائنات حية دقيقة آخرى بكتيرية حميدة تصيب جلد الإنسان (لكنها قريبة جدا الى سلالة *Staphylococcus Aureus* الخطيرة

المقاومة للأدوية). استخدم لوچيانو سلسلة من التجارب الدقيقة لإثبات أنّ CRISPR RNAs يستهدف الحمض النووي لجينات الطفيليات الغازية. كما أظهر أنّ هذا الإستهداف يعتمد على الأرجح على اقتران التفاعلات الأساسية، وهي العملية الوحيدة التي يمكن أن تأخذ بعين الإعتبار الخصوصية التي يصطاد بها كرِسپَر فريسته.

كانت وتيرة هذه الدراسات ودقتها مذهلة حقا. في حدود سنوات قليلة من تقديمي لكرِسپَر، تقدّم المجال من مجموعة فضفاضة من الدراسات المثيرة للإهتمام ولكنّها غير حاسمة لمجموعة واسعة وموحدة نظريّا حول الأعمال الداخلية لجهاز المناعة التكييفية المايكروبية. استندت هذه النظرية الى مجموعة متزايدة من الأبحاث التجريبية. ولكن في حين تمّ نشر العديد من الدراسات التاريخية بحدود عام 2000، كان واضحا أنّ لدينا الكثير من العمل الذي يتعيّن علينا القيام به قبل أن نتمكن من فهم نظام الدفاع البكتيري المعقد فهما كاملا.

لقد بدأنا نفهم أنّ تقنية كرِسپَر أكثر تعقيدا ممّا كان يتخيّله أيّ شخص ممكن، بالنسبة للكائنات البسيطة وحيدة الخلية. في بعض النواحي تمّ اكتشاف ذلك الجزء من الجهاز المناعي البكتيري ووضع البكتريا على قدم المساواة مع البشر من خلال إظهار أنّ كليهما له ردود فعل خلوية معقدة بشكل لا يُصدّق ضدّ العدوى. ماذا عن الآثار التي قد تكون لهذه الدفاعات البكتيرية على جنسنا البشري، لا أحد منّا يعرف ذلك بعد.

مصادر وهوامش الفصل الثاني
A NEW DEFENSE الدفاع الجديد

G. W.*But her lab had uncovered an important clue:* 42
Tyson and J. F. Banfield, “Rapidly Evolving CRISPRs
Implicated in Acquired Resistance of Microorganisms to
10 (2008): 200-207.*Environmental Microbiology* Viruses,”

*pioneering work by Francisco Mojica, a professor in*43
F. J. Mojica et al., “Biological Significance of a*Spain:*
Family of Regularly Spaced Repeats in the Genomes of
*Molecular*Archaea, Bacteria and Mitochondria,”
36 (2000): 244-46.*Microbiology*

*Jill pulled three scientific publications, all from*43
F. J. Mojica et al., “Intervening Sequences of*2005:*
Regularly Spaced Prokaryotic Repeats Derive from Foreign
60*Journal of Molecular Evolution* Genetic Elements,”
(2005): 174-82; C. Pourcel, G. Salvignol, and G. Vergnaud,
Acquire New Repeats*Yersinia pestis* “CRISPR Elements in
by Preferential Uptake of Bacteriophage DNA, and Provide
*Microbiology*Additional Tools for Evolutionary Studies,”
151 (2005): 653-63; A. Bolotin et al., “Clustered Regularly
Interspaced Short Palindrome Repeats (CRISPRs) Have

151 *Microbiology* Spacers of Extrachromosomal Origin," (2005): 2551-61.

: A. F. Andersson and *Jill's own pioneering research* 43
J. F. Banfield, "Virus Population Dynamics and Acquired Virus Resistance in Natural Microbial Communities,"
320 (2008): 1047-50. *Science*

National Institutes of Health team led by Kira 44
K. S. Makarova et al., "A *Makarova and Eugene Koonin:*
Putative RNA-Interference-Based Immune System in Prokaryotes: Computational Analysis of the Predicted Enzymatic Machinery, Functional Analogies with Eukaryotic RNAi, and Hypothetical Mechanisms of Action,"
1 (2006): 7. *Biology Direct*

"dissolved away like sugar in water," vanishing 46
D. H. Duckworth, "Who Discovered *overnight:*
40 (1976): 793- *Bacteriological Reviews* Bacteriophage?,"
802.

the institute had over a thousand employees 46
A Planet of C. Zimmer, *producing tons of phages a year:*
(Chicago: University of Chicago Press, 2011). *Viruses*

20 percent of bacterial infections are treated with 46
G. Naik, "To Fight Growing Threat *phages in Georgia today:*
Wall from Germs, Scientists Try Old-fashioned Killer,"
January 22, 2016. *Journal, Street*

*the first to be synthesized entirely from scratch:*47
G.P.C. Salmond and P. C. Fineran, “A Century of the Phage:
13*Nature Reviews Microbiology* Past, Present and Future,”
(2015): 777-86.

*40 percent of all bacteria die every day as a result*48
*Life in Our*F. Rohwer et al., *of deadly phage infections:*
(San Diego: Wholon, 2014)*Phage World*

*four major bacterial defense systems had been*50
S. J. Labrie, J. E. Samson, and S. Moineau,*identified:*
Nature Reviews“Bacteriophage Resistance Mechanisms,”
8 (2010): 317-27.*Microbiology*

*Computational analysis by Ruud Johnson and his*50
R. Jansen et al., “Identification of Genes That*colleagues:*
Are Associated with DNA Repeats in Prokaryotes,”
43 (2002): 1565-75.*Microbiology Molecular*

*the first bacterium in which a CRISPR sequence*53
Y. Ishino et al., “Nucleotide Sequence*had been identified:*
of the Iap Gene, Responsible for Alkaline Phosphatase
and Identification*Escherichia coli,* Isozyme Conversion in
169 (1987):*Bacteriology Journal of*of the Gene Product,”
5429-33.

R.*CRISPR was indeed a bacterial immune system:* 53
Barrangou et al., “CRISPR Provides Acquired Resistance
315 (2007): 1709-*Science* Against Viruses in Prokaryotes,”
12.

*annual market value of cultures of the bacterium is*54
A. Bolotin et al., “Complete*more than forty billion dollars:*
Sequence and Comparative Genome Analysis of the Dairy
Nature” *Streptococcus thermophilus,*Bacterium
22 (2004): 1554-58.*Biotechnology*

M. B. Marco,*but nothing had solved the problem:* 54
S. Moineau, and A. Quiberoni, “Bacteriophages and Dairy
2 (2012): 149-58.*Bacteriophage* Fermentations,”

*unambiguous evidence that molecules of RNA were*57
S.J.J. Brouns et al.,*involved in CRISPR’s antiviral defense:*
“Small CRISPR RNAs Guide Antiviral Defense in
321 (2008): 960-64. *Science* Prokaryotes,”

*RNA molecules that precisely matched the*57
T.-H. Tang et al., “Identification*sequence of CRISPR DNA:*
of Novel Non-Coding RNAs as Potential Antisense
”*Sulfolobus solfataricus,*Regulators in the Archaeon
55 (2005): 469-81.*Molecular Microbiology*

*to prove that CRISPR RNAs target the DNA of*59
L. A. Marraffini and E. J.*invading genetic parasites:*
Sontheimer, “CRISPR Interference Limits Horizontal Gene
322*Science* by Targeting DNA,” *Staphylococci* Transfer in
(2008): 1843-45.

الفصل الثالث

كسر الترميز/الشفرة (CRACKING THE CODE)

اتذكّر المرة الأولى، التي دخلت فيها الى مختبر أبحاث مهنية، حيث اصوات الطبيعة ورائحتها وإحساسها وحيث يتمّ اكتشاف أسرارها ببطء. كان ذلك العام هو 1982 وقت عدت مع والدي الى هوائي بعد سنتي الأولى في الكلية. عمل والدي استاذا للغة الإنگليزية في جامعة هوائي، وكان رتّب لي قضاء اسابيع قليلة في مختبر زميل له، أستاذ الأحياء دون هَيمز مع اثنين من الطلبة الآخرين. كانت مهمتي أن احقق في كيفية إصابة الپاپايا بالفطريات *Phytophthora Palmivora*، وهي مشكلة كبيرة لمزارعي الفاكهة المذكورة. إتضح أنّ الفطريات ممتعة للغاية لأغراض الدراسة. تنمو الفطريات بسرعة في المختبر ويمكن التحكّم بها من خلال زرع انواع مختلفة، ممّا يسمح لنا باكتشاف التغيّرات الكيميائية التي تطرأ عليها. تعلمت في ذلك الصيف كيفية دمج عينات الفطريات في المادة الصمغية Resin ثمّ أخذ قسم رقيق للتحليل باستخدام المجهر الإلكتروني. رغم أنّ وقتي في ذلك المشروع كان قصيرا، فقد كشف عملنا شيئا مهما عن الفطريات. تلعب أيونات الكالسيوم دورا مهمّا في تطوّرها عن طريق ارسال إشارات نمو للخلايا استجابة للمغذيات. كانت تلك تجربة تذوقتها بفرح حول إثارة الإكتشاف العلمي، وهي تجربة قرأت عنها كثيرا، وتركتني متعطشة للمزيد.

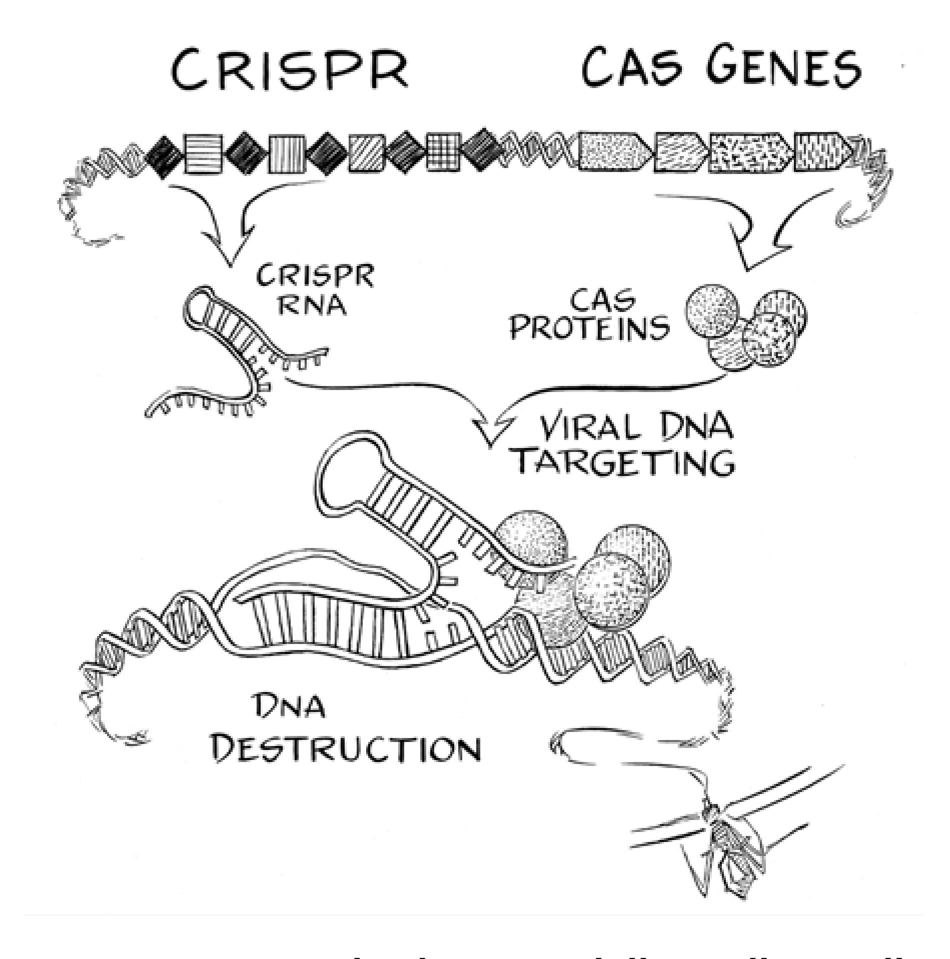
الهدوء والتركيز الهادئ الذي ميّز دون هَيمز جذبني نحو فريق البحث الصغير. أدركت على مرّ السنين كون ذلك جزء من اجواء مجتمع أكبر بكثير من العلماء، الذين كان يبحث كلّ منهم عن شيء ما من حقائق الطبيعة

بطريقته الخاصّة. ومع كلّ تقدّم ضئيل، شعرت أنّنا، أعضاء الفريق، كنّا نعثر على قطعة أخرى من احجية الصور المقطوعة الهائلة، واحدة يُبني فيها عمل كلّ شخص مساهم على عمل الآخرين لجمع المزيد من اجزاء الصورة لكي تتكامل.

لخّص مشروع كرِسپَر هذا الجانب من البحث العلمي. حاول عدد قليل من الباحثين حول العالم نسج ما سيصبح في النهاية الميدان الواسع لحقل منظومة كرِسپَر بكلّ تطبيقاته والآثار المترتبة عليها. وفي سعينا لمعرفة المزيد عن كرِسپَر، كوّنا فريقا صغيرا ضمّ العديد من الباحثين الآخرين المدفوعين بنفس الشعور للتعاون والفضول والإثارة المشتركة، التي جذبتني الى عالم البحث العلمي، في المقام الأول.

في تلك الأيام الأولى في الميدان، كان حماسي، أنا وبلّيك، متأتيا أصلا من حماس زملائنا في شركة دانِسكو وجامعة نورثوَستَرن في شيكاگو وجامعة فَگَنِنگِن في هولندا. وفي نفس الوقت كنا مفتونَين بحقيقة أنّ العديد من الأسئلة الأساسية حول كرِسپَر ظلت دون إجابة. على الرغم من تقدير علماء الأحياء الآن أنّ كرِسپَر يزوّد البكتريا والعتائق Bacteria and Archaea بمناعة تكييفية ضدّ العاثيات وتسلسلات الحمض النووي للعاثيات، التي تطابق CRISPR RNA، والتي كانت مستهدفة بطريقة ما للتدمير. ولكن لا أحد حقا يعرف كيف تتم هذه العملية. تساءلنا عن كيفية تكوين الجزيئات المختلفة لعمل مثل هذا النظام معا لتدمير الحمض النووي الفايروسي To Destroy Viral DNA، كما تساءلنا عمّا يحدث بالضبط خلال مرحلتي الإستهداف والتدمير للإستجابة المناعية.

عندما اصبحت هذه الأسئلة أكثر تركيزا، زادت معها التحدّيات أيضا. نحن بحاجة لمعرفة كيف يمكن للبكتريا أن تستولي عل اجزاء قصيرة من الحمض النووي من جينوم الملتهمة Phage Genome في خضمّ العدوى وتتكامل هذه المقاطع بدقة في مجموعة كرِسپَر الحالية، بحيث أنّ نظام الدفاع يمكن أن يستهدف



استهداف الحمض النووي الفايروسي بواسطة CRISPR RNA وبروتين كاس

المادة الجينية للفايروس. كنا بحاجة الى تحديد كيفية انتاج جزيئات CRISPR RNA داخل الخلية وتحوّلها من خيوط طويلة الى اجزاء أقصر بكثير، وكلّ منها يحتوي على فايروس واحد، أي تسلسل المطابقة. وربّما الأهم، كان علينا أن نجد كيف يمكن لقطعة من الحمض النووي الريبي أن تتحد مع قطعة من الحمض النووي الفايروسي وتتسبّب في تدمير حمضها النووي. كان هذا هو جوهر اسلحة النظام الجديدة، ولن نفهم CRISPR تماما حتى نفهم هذا الجزء من العملية.

كان من الواضح أنّ معالجة مثل هذه الأسئلة تتطلب التحرّك لما وراء البحث في علم الوراثة واتخاذ نهج أكثر بايوكيميائية، نهج من شأنه أن يسمح لنا بعزل جزيئات المكوّن ودراسة سلوكه. سنحتاج أيضا الى توسيع نطاق اهتمامنا

بكرِسپَر نفسه ليشمل جميع الجينات المرتبطة به أو جينات Cas، التي تحيط بمناطق كرِسپَر من الجينوم البكتيري، والتي يبدو أنّها تحتوي على رمز لأنواع خاصة من الپروتينات تُسمى الإنزيمات. بشكل عام، هذه الفئة من جزيئات الپروتين مسؤولة عن تحفيز جميع انواع التفاعلات الجزيئية داخل الخلايا. كانت الإحتمالات أنّه إذا تمكّنا من معرفة ما تفعله أنزيمات پروتين كاس، سنكون أقرب كثيرا الى فهم كيفية عمل كرِسپَر.

يمكن للعلماء تعلم الكثير عن وظيفة الجين بمجرد النظر الى تركيبه الكيميائي. إنّ امتدادات الحمض النووي The Stretches of DNA التي يتكون منها كلّ جين، تحتوي على جميع المعلومات التي تحتاجها الخلية لتجميع الپروتينات من الأحماض الأمينية. نظرا لأنّنا نعرف الشفرة الجينية، التي تستخدمها الخلايا لترجمة ملف 4 أحرف من الحمض النووي في 20 حرفا من الپروتين، يمكن لعلماء الأحياء تحديد تسلسل الأحماض الأمينية للپروتين الذي ينتجه الجين فقط من خلال النظر الى تسلسل الحمض النووي الأصلي. ثمّ، بمقارنة تسلسل الأحماض الأمينية مع الپروتينات الأخرى، التي يتم فهمها بشكل أفضل، يمكن للعلماء إجراء تنبؤات مستنيرة حول وظائف العديد من الجينات المختلفة.

باستخدام هذا النوع من التخمين المعقد، إكتشف علماء الأحياء الحسابية Computational Biologists بالفعل التركيب الكيميائي لمئات من جينات كاس المختلفة، التي تعيش دائما في مناطق كرِسپَر. بغض النظر عن أيّ كائن حيّ كنت مهتما به، إذا كان جينومه يحتوي على الحمض النووي لكرِسپَر، لا بُدّ أن تكون هناك جينات في المنطقة المجاورة مباشرة. إنّ الأمر تقريبا، كما لو أنّ كرِسپَر قد تطوّر بشكل مشترك مع جينات كاس. لا يبدو أنّه من الممكن أن تجد واحدا منها دون الآخر.

لقد اعتقدنا أنّ الپروتينات المشفّرة بواسطة جينات كاس، يجب أن تعمل بشكل وثيق باستخدام CRISPR DNA أو ربّما جزيئات CRISPR RNA أو حتى الحمض النووي للعاثيات Phage DNA. هناك شيء واحد بدا مؤكّدا. سنحتاج الى معرفة كيفية القيام بذلك من قبل الجينات، وايضا تمييز

الوظائف الكيميائية الحيوية للپروتينات التي تنتجها، قبل أن نتمكّن من فهم مناعة نظام كرِسپَر CRISPR Immune ككُل.

في البداية اختار بلَيك نوعين من البكتريا هما *Escherichia Coli* و*Pseudomonas Aeruginosa* اللتين تحملان انواع مميزة من منظومة كرِسپَر. تُعتبر بكتريا *E. Coli*، على وجه الخصوص، أفضل صديق للكيمياء الحيوية، سواء كنت تدرس جينا من مايكروب أو نبات أو ضفدع أو حتى إنسان. غالبا ما يبدأ عالم الكيمياء باستنساخ هذا الجين الى كروموزوم مصغّر اصطناعي يُسمّى پلازميد Plasmid، ثمّ هندسة سلالة متخصصة من الإشريكية القولونية لقبول ذلك الپلازميد كجزء من جينومها. عن طريق تجميع الجين المعني مع تعليمات الحمض النووي الأصطناعي الآخر، يمكن للكيمياء الحيوية خداع الإشريكية القولونية ليس فقط في اخراج عشرات النسخ من هذا الپلازميد لكلّ خلية، ولكن ايضا بتخصيص غالبية مواردها لتحويل الجين المعني الى الآلاف من نسخ پروتينه المشفّر That it Encodes. وبهذه الطريقة يقلل الكيمياتي الحيوي خلية *E.Coli* الى أكثر من مفاعل حيوي صناعي مجهري مبرمج لإنتاج پروتينات محدّدة على نطاق واسع.

بنى بلَيك بسرعة الپلازميدات من العناصر المرتبطة بجينات تقنية كرِسپَر، التي استنسخها من خلايا *E.Coli* و*P. Aeruginosa*وكدّس العشرات من سلالات الإشريكية القولونية، التي صمّمها لدمجها. بدأ بلَيك هذه الپلازميدات كجزء من مادتها الجينية وتربية لترات من هذه العينات لكلّ من السلالات المهندسة لإنتاج ما يكفي من پروتينات كاس من أجل تجاربه. بعد السماح للبكتريا أن تنمو أثناء الليل، كان يضع العينات في قوارير زجاجية كبيرة ويفصل الخلايا عن السوائل ويضعها في انابيب اجهزة الطرد المركزي سريعة الدوران، حيث يتمّ إخضاعها لقوى أكبر بأربعة آلاف مرة من الجاذبية، التي نشعر بها على الأرض. بعد ذلك، يبدأ العمل بشكل منفصل مع كلّ سلالة، حيث يقوم بتعليق الخلايا في قدَر قليل من محلول الملح وتعريضها

لموجات صوتية عالية الطاقة بحيث تنفجر تلك الخلايا بعنف وتطلق محتوياتها، بما في ذلك پروتينات كاس، التي قامت بانتاجها.

وبعد التخلص من بقايا الأغشية المُمزّقة والحمض النووي اللزج وانواع اخرى من مخلفات الإنفجار الخلوي، يبقي بلّيك على بضعة آلاف من پروتينات الخلية. كان يريد صنفا واحدا منها فقط وهو پروتين كاس كعلامة كيميائية خاصة، تميّزها عن آلاف الپروتينات الأخرى. استخدم تنقية للتخلص من هذا الملحق الجزيئي، متبوعا بسلسلة من التحسينات الأضافية، التي مكّنته من الحصول على عينات نقيّة عالية التركيز من پروتينات كاس، التي كنّا مهتمين بدراستها.

مع توفّر پروتينات كاس في متناول اليد،، تمكن بلّيك اخيرا أن يبدأ في إعداد انواع مختلفة من التجارب لاستكشاف ماهية هذه الإنزيمات. في أوّل مساهمة لنا في مجال كرِسپَر، نشرنا اكتشافنا أنّ إنزيما پروتينيّا إسمه Cas1 لديه القدرة على قطع الحمض النووي بطريقة ما، تقترح أنّه قد يساعد في ادخال مقتطفات جديدة من الحمض النووي الفايروسي في مصفوفة كرِسپَر خلال مرحلة تكوين ذاكرة الجهاز المناعي. جعلنا هذا الإكتشاف خطوة اقرب الى فهم كيف استولى كرِسپَر على اجزاء من الحمض النووية المهاجمة من العاثيات، وأنّ تلك المعلومة الجينية قد حدثت بمفردها ودون تدخّل. كان ذلك تمهيدا لطريق مرحلتي الإستهداف والتدمير لمنطقة معينة بفعل الإستجابة المناعية.

في حدود ذلك الوقت تقريبا، عيّن بلَيك طالبة دراسات عليا جديدة اسمها رَيچِل هُرَووِتز للعمل معه في مشروع كرِسپَر. قاما معا باكتشاف آخر حين عملا مع إنزيم الپروتين الثاني وهو Cas6، فوجدا أنّه مثل Cas1 يعمل "كساطور كيمياتي" Chemical Cleaver وظيفته تقطيع جزيئات CRISPR RNA بشكل محدّد ومنهجي لفترة طويلة، الى اجزاء اقصر يمكن استخدامها لاستهداف الحمض النووي الفايروسي Phage DNA.

بينما جمعنا نحن والآخرون هذه القطع من أحجية كرِسپَر ببطء، اصبح من المؤكّد أنّ الصورة بدأت تتشكّل تدريجيّا. وفي ضوء ذلك أمكننا بالفعل تمييز الإجابات عن بعض الأسئلة، التي طرحناها في بداية المشروع. يبدو أنّه لا يوجد نقص في وظائف پروتينات كاس، التي تتطلب أن نكشف عنها. لكنّنا في سياق بحثنا وجدنا المزيد والمزيد من پروتينات كاس، التي كانت عبارة عن انزيمات قاطعة للحمض النووي الإعتيادي DNA والحمض النووي الريبي RNA. ويبدو أنّها تلعب ادورا في استجابة كرِسپَر المناعية، مماثلة لتلك التي توجد في Cas1 وCas6.

بحلول عام 2010، توسّع مشروع كرِسپَر ليشمل عدة مشاريع اخرى استوجبت زيادة عدد اعضاء فريقي، بما فيهم سام ستيرِنبَرگ، المشارك في تأليف هذا الكتاب، واصبح الجو داخل مختبري مليئا بالإثارة والحماس. يبدو أنّنا فهمنا أنّ كرِسپَر ينمو كلّ اسبوع أو اسبوعين والأنزيمات التي كنّا نتابعها لاستكشاف العديد من الخصائص المثيرة للإهتمام وغير العادية، هي خصائص ادركنا أنّه قد تكون لها استخدامات عملية. على سبيل المثال، بدأنا اللعب بفكرة تطوير إنزيمات قطع الحمض النووي الريبي الجديدة لتكون نوعا من ادوات التشخيص للكشف عن جزيئات الحمض النووي الريبي في فايروسات الإنسان، بما في ذلك فايروس حمّى الضنك Dengue Virus وفايروس الحمّى الصفراء Yellow Fever Virus، اللذين جلبا لنا تمويلا من مؤسسة أسرة گَيتس الخيرية لوضع نتائج ابحاثنا موضع التنفيذ. وهكذا عقدنا شراكة مع مختبر الهندسة الحيوية في بِركلي لدمج هذه التكنولوجيا مع نظامهم المبتكر لمعالجة كمّيات ضئيلة من سائل لاكتشاف الفيروسات في الدّمّ أو في اللعاب.

ثمّ في عام 2011 إشتركتُ مع رَيچِل هُرَووِتز في تأسيس شركة اسمها Caribou Biosciences لتسويق پروتينات كاس. تصورنا في ذلك الحين ابداع مجموعات بسيطة يمكن للعلماء أو حتى الأطباء، استخدامها لاكتشاف وجود الحمض النووي الريبي أو الفايروسي في سوائل الجسم. وبهذا ابتعدتُ ورَيچِل عن العالم الأكاديمي البحت، باتجاه عالم جديد مثير.

بعد حصولها على الدكتوراه في الربيع التالي، اصبحت رَيچِل الرئيس والمدير التنفيذي للشركة، وكنت مستشارة علمية لها. وهو الدور الذي مكّنني من المساهمة في مساعي شركة كاريبو، مع الحفاظ على واجباتي في الحرم الجامعي. في النهاية، اصبحت شركة كاريبو مشهورة بتكنولوجيا اخرى ذات صلة بكرِسپَر، لكنّها أقوى منه بكثير.

خلال هذا الوقت تحوّل تركيز بلّيك واهتماماتي بعيدا عن الإنزيمات التي شاركت في قطع الجزيئات البكتيرية في CRISPR DNA أو RNA، وباتجاه تلك الپروتينات، التي تتولى المهمة الصعبة، لدى وصول الحمض النووي الفايروسي. وهي المهمّة التي تشكّل مرحلة عمليتي البحث والتدمير الخاصة بكرِسپَر. بمجرّد تحديد الحمض النووي الريبي لكرِسپَر واقترانه بالحمض النووي الفايروسي، تخيّلنا أنّ انزيمات خاصّة تهاجم هذه المادة الوراثية الغريبة وتقطعها تماما وتعطلها. من المثير للإعجاب أنّ الأدلة، التي كانت تدعم مثل هذه الفرضيات، قد قامت على بحوث اجراها زملاء آخرون في هذا المجال، بما فيهم سِلفَين موينو في جامعة لافال في كندا وفِرَجينيوس سِكسنيس من جامعة فيلِنيوس في لِتوَنيا. أظهر بحث سِلفَين أنّ الحمض النووي للعائية المُستهدفة بواسطة نظام كرِسپَر قد تمّ تقطيعه الى شرائح داخل مطابقة تسلسل الحمض النووي الريبي لكرِسپَر. كما وجد سِلفَين وفِرَجينيوس أنّ القضاء على العاثية في البكتريا يعتمد على وجود جينات كاس الخاصّة. إنّ معرفة كيفية تدمير المادة الجينية للعاثية في نهاية المطاف، لدى وصول استجابة المناعة حقا، سيساعد في الوصول الى جوهر مسار كرِسپَر بالذات.

إنّ بحث بلّيك جنبا الى جنب مع ابحاث المتعاونين معنا في مختبر جون فان دير أوست، بدأت تكشف عن مدى تعقيد هذه العملية لقتل الفايروس. في*E. coli* و*P. aeruginosa*، وهما النظامان البكتيريان اللذان كنا ندرسهما، يتطلبان پروتينات كاس متعددة لاستهداف الحمض النووي الفايروسي وشطره. بالإضافة الى ذلك، وخلال الهجوم المنسّق على جينات العاثية، يتمّ إنجاز العملية خلال مرحلتين متميّزتين. الأولى، مرحلة الحمض

النووي الريبي لكرِسپَر، الذي تمّ تحميل جزيئاته في مجموعة كبيرة تحتوي على حوالى 10 أو 11 نوعا مختلفا من پروتينات كاس، كما أظهرت بحوث مختبر فان دير أوست. أطلق المختبر على هذه الآلة الجزيئية اسم Cascade (اختصارا لعالم احياء آخر رمز الى "المركّب المرتبط بكرِسپَر للدفاع المضاد للفايروسات"). لقد تصرف هذا المركّب مثل جهاز تعيين المواقع الجغرافية على سطح الأرض GPS، وحدّد بدقة تسلسل الحمض النووي الفايروسي كي يتمّ تدميره. في المرحلة الثانية جرى تحديد موقع تسلسل الحمض النووي المطابق وحدّده إنزيم پروتيني يُسمّى Cas3. وهو نوكلياز آخر فعّال في سلاح الهجوم، ينقضّ لتقطيع الحمض النووي المستهدف.

عندما اجرينا التجارب لغرض سلسلة المقالات التي نشرناها في عامي 2011 و2012، اصبحت آليات هذه العملية أكثر وضوحا باستخدام اشعة قوية من المجهر الإلكتروني والعمل عن قرب مع الأستاذة أيفا نوجالِس وشريكتها في البحث لمرحلة ما بعد الدكتوراه، گابي لاندر، وهما من جامعة بِركلي. حصلنا على أوّل صور عالية الدقة لآلة التتالي Cascade Machine. كشفت تلك الصور عن التشكيل الحلزوني لپروتينات كاس وجزيئات الحمض النووي الريبي لكرِسپَر، وأظهرت كيف أنّ آلة مجهرية ملفوفة بشكل مريح حول الحمض النووي كأنّها ثعبان Python يلتف حول غزال. رأينا بشكل مثير كيف أنّها ثلاثية الأبعاد تتشكّل بوضع جميل يلائم الإحتياجات الهندسية للحمض النووي ووظيفة الإستهداف. إكتشفنا أيضا أهمية تفاعلات الإقتران الأساسي Base-Pairing Interactions، التي تسمح لأحرف الحمض النووي الريبي لكرِسپَر بالتعرف على مطابقة الحمض النووي الفايروسي ووجدت أنّ Cascade كان ملحوظا، فبرعت في تثبيت اهداف الحمض النووي الفايروسي، التي كانت مماثلة وتتطابق بشكل كامل مع الحمض النووي الريبي لكرِسپَر. سمحت هذه الدرجة العالية من التمييز لـ Cascadeأن يتجنب استهداف البكتريا عن طريق خطأ الحمض النووي الخاص بالتدمير، وهو حدث مناعي ذاتي كارثي يؤدي الى موت الخلايا بسرعة.

أظهرت الدراسات التكميلية في مختبر فِرَجينيوس سِكسنيس من جامعة فيلِنيوس في لِتوَنيا، كيف دمّر إنزيم Cas3 الحمض النووي الفايروسي المستهدف بشكل متواصل. على عكس النوكليازات الأبسط، لم يقطع كاس3 الحمض النووي مرّة واحدة فقط، بل مزّقه الى مئات القطع. بمجرد تكليف Cascade Cas3 بتعيين موقع تطابق الحمض النووي الريبي لكرِسپَر مع الحمض النووي الفايروسي، يبدأ Cas3 في الهجوم بلا تردد على طول جينوم العاثيات وبمعدل يزيد عن 300 زوجا أساسيا لكلّ واحد منها. ثانيا، يجري تقطيع الحمض النووي وترك جينوم العاثية الطويل مثل خليط من القصاصات في اعقاب الهجوم الدفاعي. إذا كانت النوكليازات البسيطة تعمل وكأنّها مقصات تقليم الأشجار، فإنّ Cas3 كان يعمل بسرعة وكفاءة مذهلة كزوج من مقصات التقليم الآلية Motorized Hedge Clippers.

لقد أنجز زملاؤنا الباحثون نتائج رائعة كهذه، بينما واصل مختبري مساهماته في البيانات البايوكيميائية والهيكلية، بدأت اعمال كرِسپَر الداخلية، التي كانت ضبابية سابقا، في الإندماج في ملف مجموعة منفصلة من الجزيئات التي تؤدي مهام منفصلة. ومع ذلك وجدنا في نفس الوقت أنّ نظام مناعة كرِسپَر كان مشتتا عند التحرّك نحو الهدف، بدلا من أن يكون نظاما مناعيا متماسكا. كان يبدو أنّ هناك العديد من تحركات الأنظمة المختلفة، من وجهة نظر بعض العلماء، كما عبّرت عنها توقعات الزميلين يوجين كونِن وكيرا ماكاروفا، بناء على مقارنة مجموعات مختلفة من جينات كاس، التي تمّ العثور عليها في المصفوفات المحيطة بكرِسپَر. كنّا نكتشف ذلك بفضل الزيادة الهائلة في عدد الجينومات البكتيرية والبدائية، التي تمّ وضع تسلسلاتها بواسطة الباحثين، لغرض الوصول الأسهل لأدوات التسلسل الأفضل. كانت انظمة مناعة كرِسپَر تتضح تدريجيّا أنّها شديدة التنوّع Highly Diverse، بحيث يمكن وضعها ضمن مجموعة فئات متعدّدة، لكلّ منها تكملة فريدة خاصة بها Unique Complement من جينات كاس وپروتيناته.

لقد اندهشنا لرؤية مدى تنوّع تقنية كرِسپَر. في عام 2005 تحدّث باحثون عن 9 انواع مختلفة من اجهزة مناعة كرِسپَر. انخفض العدد بحلول

عام 2011 الى 3 أنظمة، ولكن كان يُعتقد أنّه ضمن هذه الأنواع الأساسية، توجد 10 انواع فرعية. وبحلول عام 2015 تغيّر التصنيف مرة أخرى ليشمل فئتين واسعتين، واحدة فيها 6 أنواع والأخرى تضم 19 نوعا فرعيّا.

وضعت هذه النتائج ابحاثنا في منظورها الصحيح، ممّا نجم عنه اجراء توضيح لحدود عملنا حتى الآن. النتائج التي كنّا نجمعها للإشريكية القولونية و*P. Aeruginosa* كانت صحيحة في اثنين فقط من هذه الأنواع الفرعية من أنظمة كرِسپَر، التي كانت في حدّ ذاتها جزء ممّا كان معروفا باسم نظام المناعة في كرِسپَر- كاس1. في حين أنّ العديد من ملفات استنتاجات بحوثنا المطبقة على انواع فرعية اخرى من كرِسپَر، اصبح من الصعب بشكل متزايد مقارنة بياناتنا حول البكتريا مع انظمة النوع الثاني مثل *S. Thermophilus* المستخدمة في صناعة الألبان، التي كشفتها المناعة المستندة الى كرِسپَر لأوّل مرّة.

كانت هناك ايضا بعض الإختلافات الغريبة في الطريقة المختلفة التي دمّرت بها انظمة كرِسپَر- كاس الحمض النووي للعاثيات. في انظمة النوع الأول مثل بكتريا *E. Coli* وبكتريا *P. Aeruginosa* قام إنزيم Cas3، وهو أداة التقطيع/التقليم الآلي، بمضغ الحمض النووي الذي قطّعه، الى حدّ أنّه اصبح من المستحيل رؤية الحمض النووي المدمّر خلال العملية، لأنّ هذه الآلة الصغيرة قصقصته بسرعة مذهلة. عندما حاولنا مراقبة ردّ الفعل في تجربة انبوب الأختبار، كان كلّ ما أمكننا رؤيته هو الفوضى الجزيئية، مع طمس مسحات طويلة من الحمض النووي على طول جينوم العاثية. أمّا نوع النظام الثاني الموجود في *S. Thermophilus* فعلى النقيض من ذلك، إذ كان أكثر تحفظا ودقة. نجح العالمان الكندیان سِلفِيان موينو وجُسيان گارنو، اللذان كانا ضمن فريق شركة دانِسكو للأغذية، في محاصرة جينومات العاثية من خلال الخلايا المصابة، ومن ثمّ تدميرها عن طريق جهاز مناعة كرِسپَر. في العملية النموذجية للنوكليازات الأبسط، مهما كانت طريقة القطع في *S. Thermophilus*، كان الجهاز يقطعها كالمقص عن بعضها البعض بالضبط

في الموقع الذي تتطابق فيه حروف الجينوم الفايروسي مع حروف الحمض النووي لكرِسپَر.

كانت الدقة الجراحية لإنزيم كاس في *S. Thermophilus* مثيرة للإعجاب، لكنّنا لم نعرف الكثير عن الپروتينات الموجودة في نظام النوع الثاني، كما فعلنا بخصوص الإنزيم في نظام النوع الأوّل. لا شيء من الپروتينات في آلة Cascade، التي درسناها أنا وبلّيك، والتي كانت المسؤول الوحيد عن استهداف الحمض النووي في نظام كرِسپَر الأول لبكتريا *E. Coli* كانت موجودة في نظام النوع الثاني لكرِسپَر الخاص ببكتريا *S. Thermophilus*. وما هو أكثر من ذلك، أنّنا لم نكن متأكّدين من كيفية عمل انزيمات النوع الثاني للحمض النووي الريبي لكرِسپَر في تحديد مكان قطع الحمض النووي الفايروسي.

ما هو الإنزيم الذي كان راس الرمح في نظام النوع الثاني، إن لم يكن Cas3؟ وفي نفس الصدد، ما كان فعل استهداف الحمض النووي في نظام CRIDPR RNA وما هي الجهات الأخرى، إن وُجدت، ومعرفة كيف ساهمت في الأمر؟ ستسمح لنا أسئلة من هذا القبيل أن نفهم كيف حلّت الطبيعة مشكلة هذا التحدّي الجزيئي وتدمير الحمض النووي الفايروسي بطرق متميّزة. كما سيساعدنا طرح هذه الأسئلة ايضا على فهم وربّما التحكّم بنوع جديد قويّ من جهاز المناعة البكتيري.

إنّ لهذا النظام الدفاعي الغامض، الذي أنشأته الطبيعة على مدى ملايين السنين، ميزات غريبة تذكّرنا بنوكليازاته الهندسية، وهي قطع الحمض النووي القابل لبرمجة الإنزيمات. وهي الإنزيمات التي يتم نشرها بشكل متزايد للحث على دقة الحمض النووي والتغيّرات في الخلايا، اثناء العملية المعروفة بتنقيح الجينات Gene Editing. وعلى الرغم من أنّ النوع يبدو أنّه نظام مناعة كرِسپَر الثاني CRISPR II لبكتريا *S. Thermophilus*. وهي البكتريا التي يدمّر فيها الحمض النووي للعاثية بدلا من تنقيحه، فإنّ قدرة النظام على ايجاد تسلسلات الحمض النووي المعينة لم تكن مختلفة، على الأقلّ من حيث المبدأ، عن وظائف أدوات تنقيح الجينات، التي تكون

موجودة بالفعل، وهي ZFNs وTALENs. ولكن كانت هناك ايضا اختلافات مهمة. كان هناك سؤالان، على وجه الخصوص، قد لفتا انتباه باحثي كرِسپَر. أيّ نوع من الإنزيم في النوع الثاني يقوم بقطع الحمض النووي؟ وكيف يعمل؟

نظرا لأنّني كنت لا أزال أركّز على انظمة النوع الأول من كرِسپَر، فإنّني ما كنت منجذبة الى معالجة هذا الخط الجديد من البحث لولا صدفة لقاء مع زميلة يقع مختبرها في منتصف الطريق الى العالم، والذي قرأت عن بحوثها فقط. كان لقاء الصدفة هذا هو الفرصة التي ستلهمني لتركيز جهودنا معا على فهم كرِسپَر في صيغة الإتجاه الجديد وسوف تتحوّل تلك الجهود الى تعاون يغيّر الحياة. لقد نجم عنها كشف جانب من هذا النظام العجيب، الذي لم يكن يتخيّله سوى القليل.

في ربيع عام 2011 سافرت من بِركلي الى پورتوريكو لحضور الإجتماع السنوي للجمعية الأمريكية لعلم الأحياء الدقيقة. المؤتمرات التي مثل هذه طريقة رائعة للعلماء لمقابلة زملاء جُدد، ومواكبة التطورات الجديدة في مجالات بحوثهم الخاصّة، إضافة الى أخذ قسط من الراحة من الضغوط اليومية للحياة في المختبر. في الحقيقة لم احضر اجتماعات الجمعية بانتظام، لكنني دُعيت هذه المرة للتحدث عن العمل في مختبري بما يتعلق بتقنية كرِسپَر. عرفت أنّ الزميل جون فان دير أوست سيكون هناك. أصبح منذ ذلك الوقت صديقا ومتعاونا بشكل عرضي. كنت متحمّسة للتحدّث اليه شخصيّا، وكذلك لاستكشاف پورتوريكو. لقد زرت الجزيرة مرّة من قبل حين كنت طالبة دراسات عليا، واتذكّر كيف ذكّرتني غاباتها المطيرة الجميلة وآفاق المحيط من حولها بمدينتي الأصلية في هَوائي.

في مساء اليوم الثاني من المؤتمر، إلتقيت مع جون لتناول القهوة قبل الذهاب الى القاعة، حيث ستُعقد الجلسة المسائية من العروض. كانت تجلس في المقهى شابة انيقة قدّمني جون لها، وحالما ذكر أسمها، إيمانويل شارپنتييه، لمع ضوء في ذهني.

اخبرني الطلبة العاملون في مختبري عن حديث إيمانويل الرائع في اجتماع صغير حول كرِسپَر عُقد في العام الماضي في مدينة وَگنِنگِن. لم أتمكن من حضور ذلك الإجتماع، لكنّ اعضاء مختبري كانوا هناك وعلقوا حول عرض إيمانويل عن النوع الثاني من كرِسپَر باعتباره جهاز مناعة في بكتريا تُسمّى *Streptococcus Pyogenes*. أدركت ربط النقاط، التي كان بحثها حول نفس الموضوع، الذي نُشر مؤخّرا في مجلة Nature، وتسبّب بقيام موجة من الإثارة في مختبري. حتى نشر ذلك البحث، كان كلّ شخص في عالمنا يعتقد أنّ هناك نوع واحد من جزيئات الحمض النووي الريبي المتضمنة في مسارات كرِسپَر. لكنّ إيمانويل والمتعاون معها يورگ فوگِل، الذي درس مختبره منذ فترة طويلة وظائف RNA البكتيرية الصغيرة، واكتشف بالصدفة ثانية جزيء RNA، الذي كان ضروريا في بعض الحالات لإنتاج CRISPR RNAs. أثار هذا الإكتشاف اعجاب الزملاء من الباحثين في تقنية كرِسپَر، لأنّه أظهر التنوّع الرائع للمناعة البكتيرية، ممّا يُشير الى أنّ التطوّر قد أولد سكينا عسكريا سويسريا Swiss Army Knife مثاليا (السكين الشهير الذي له استعمالات عديدة) لمحاربة الفايروسات.

بدت إيمانويل من خلال محادثتنا القصيرة أنّها رقيقة الكلام وواثقة من نفسها وماكرة للغاية في روح الدعابة الخفيفة المنعشة Slyly Humorous and Refreshingly Lighthearted. أعجِبت بها على الفور. في اليوم التالي بعد محادثات الصباح كانت لدينا فترة استراحة بعد ظهر ذلك اليوم. كنت قد خططت للجلوس في الفناء والقيام ببعض الأعمال باستخدام جهاز الكومپيوتر الخاص بي. لكنّ إيمانويل دعتني لاكتشاف ساحل سان خوان القديم برفقتها، ولم استطع المقاومة. تمشينا على الحصى وعبر الشوارع المرصوفة بالحجر، التي قالت إيمانويل إنّها تذكّرها بمنزل طفولتها في پاريس. تجاذبنا اطراف الحديث عن اسفارنا الأخيرة وقارنّا الملاحظات حول انظمة الجامعة في بِركلي والسويد، حيث كان مختبرها قد نقل مؤخرا هناك. استعرضنا محادثات المؤتمر التي سمعناها، وفي النهاية تحوّل حديثنا الى بحثنا العلمي. قالت إيمانويل إنّها كانت تنوي الإتصال بي لبعض الوقت لاقتراح التعاون فيما بيننا.

كانت إيمانويل متحمّسة لتحديد كيفية عمل نظام النوع الثاني من كرِسپَر في البكتريا المعدية، التي كانت تدرسها *Streptococcus Pyogenes*، وخاصّة قطع الحمض النووي الفايروسي. إنّ بحوثها جنبا الى جنب مع دراسات الجينات سابقا، التي قام بها سِلفَين موينو وفِرَجينيوس سِكسنيس وزملاؤهم، كانت عن تورّط جين واحد على الأقل والأرجح، يُسمّى Csn1. هل أفكّر في الإنضمام اليها وتطبيق خبرة مختبري في الكيمياء الحيوية والبايولوجيا الهيكلية للمساعدة في معرفة وظيفة الپروتين المشفّر بواسطة الجين Csn1؟ بينما كنّا نسير في شارع ضيّق باتجاه المحيط الأزرق المتلألئ، إلتفتت إيمانويل اليّ قائلة، "أنا متأكّدة من أنّه من خلال العمل معا يمكننا اكتشاف نشاط Csn1 الغامض." شعرت بقشعريرة جراء الإثارة عندما شرعت أفكّر باحتمالات هذا المشروع.

لقد تأثرت بفرصة القيام ببعض الأبحاث على انظمة النوع الثاني من كرِسپَر CRISPR systems Type 11، تلك التي تفتقر الى پروتينات Cascade وCas3. إذا كان هذا الپروتين الغامض Csn1 متورطا بالفعل في قطع الحمض النووي في انظمة النوع الثاني، فإنّ الشراكة مع إيمانويل يمكن أن تمنح مختبري فرصة للمساهمة في هذا المجال من بحوث منظومة كرِسپَر.

لقد تأثرت ايضا بهذه البكتريا الجديدة. كموضوع اختبار، لدى بكتريا *S. Pyogenes* بعض اوجه التشابه والإختلاف المثيرة للإهتمام مع *S. Thermophilus*، والبكتريا المستزرعة للزبادي والتي اصبحت بحلول ذلك الوقت واحدة من الكائنات الحية المفضلة لدراسة كرِسپَر. ولسبب واحد فإنّ كليهما ينتمي الى نفس الجنس Genus. إنّ *Streptococcus* ونظام كرِسپَر المناعي في بكتريا *S. Pyogenes* يبدوان متشابهين للغاية مع *S. Thermophilus.* بالرغم من أنّ كلّ نوع من هذه البكتريا استهدف مجموعة فريدة من العاثيات، فإنّ كليهما يحتوي على نفس الشيء من المكوّنات الجزيئية الأساسية وجميع الجينات نفسها، ممّا يجعل من السهل الإنتقال من دراسة أحدهما الى دراسة الآخر.

ومع ذلك تلعب بكتريا *S. Pyogenes* دورا مختلفا جدّا في حياتنا عن *S. Thermophilus*. البحث في بكتريا *S. Thermophilus* له قيمة اقتصادية بسبب استخدام هذه البكتريا على نطاق واسع في صناعة الألبان وإنتاج الجبن والزبادي. من الجدير بالذكر أنّ *S. Thermophilus*هي السلالة البكتيرية الوحيدة في جنس العقدية *Streptococcus*Genus المعترف بها عموما على أنّها آمنة عند البشر والثدييات الأخرى. إنّ *S. Pyogenes* وتقريبا جميع الأعضاء الأخرى من جنس *Streptococcus* Genus معروفة بأنّها من مسببات الأمراض لمجموعة من انواع الثدييات، بما فيها نحن البشر. وفي البشر هناك عدد مروّع من الأمراض المرتبطة بهذه البكتريا الخبيثة. إنّ *S. Pyogenes* هي واحدة من العشرة الأوائل من مسبّبات الأمراض المعدية القاتلة لجنسنا، وهي مسؤولة عن أكثر من نصف مليون حالة وفاة بشرية سنويا. من الأمراض التي يمكن تشخيص علاقتها بها هي متلازمة الصدمة السامّة Toxic Shock Syndrome والحمّى القرمزية Scarlet Fever وعقدية الحنجرة Strep Throat والمرض المرعب المسمى التهاب اللفافة الناخرNecrotizing Fasciitis وهو الصفة الكريهة "لبكتريا أكل اللحم".

لذلك فإنّ العمل على بكتريا *S. Pyogenes* له قيمة طبية كبيرة تجعله أكثر جاذبية للباحثين. في الواقع أنّ إيمانويل كانت راغبة في فهم كيفية تسبّبها للأمراض Pathogenicity of *S. Pyogenes* وهي التي دفعتها لدراسة كرِسپَر في المقام الأوّل. لقد اعربت عن أملها في أنّ منظومة كرِسپَر قد تعطينا طرقا جديدة لمعالجة التهابات المكوّرات العقدية *Streptococcal*Infections وانقاذ ارواح لا تُحصى من البشر.

لحسن حظّ الباحثين، يمكن دراسة هذه البكتريا الخبيثة بطرق تقلل من أخطارها. عندما اقتربت إيمانويل منّي واقترحت أن نتعاون، كان من الواضح أنّ مختبري سيركّز على دراسة *S. Pyogenes* حصريا Vitro (كلمة لاتينية تعني "داخل الزجاج" مقابل Vivo "داخل الأحياء") سنقوم باجراء تجارب باستخدام انابيب الإختبار على الپروتينات المنقاة وجزيئات RNA أو

DNA بدلا من التجارب على العاثيات/العاقمات والخلايا الحية Live Cells and Phages. لن نحتاج الى زراعة عيّنات من *S. Pyogenes* في اطباق بتري مملؤة بدم الغنم أو العمل في مختبرات مغلقة بإحكام للتأكّد من احتواء هذا المرض القاتل. سنكون أيضا قادرين على استخدام *E. Coli*، العمود الفقري القوي لدينا في عمل المختبرات، لإنتاج جينات معزولة بكميات كبيرة وپروتينات *S. Pyogenes* بشكل آمن، دون التعرض لخطر العدوى للإنسان حين يتعامل معها.

فكرت خلال رحلة العودة بالطائرة الى كاليفورنيا من مؤتمر پورتريكو، بمسألة التعاون المقترح، وتساءلت عمّن في مختبري يمكنني أن اطلب منه قيادة المشروع بحلول عام 2011. لقد نمت ابحاث كرِسپَر في مختبري بشكل كبير منذ أيامها الأولى، واصبح لديّ الآن العديد من الباحثين في مرحلة ما بعد الدكتوراه، وكذلك طلاب الدراسات العليا والمتخصصين في بحث الجوانب المختلفة لبايولوجيا منظومة كرِسپَر وتطوير ادواتها. كان الجميع مشغولين بمشاريعهم الخاصّة، وكنت مترددة في فرض عمل جديد على أيّ منهم.

ثمّ اتضح لي أنّ لديّ المرشح المثالي للغاية، عالم في مرحلة ما بعد الدكتوراه موهوب يعمل بجدّ، وهو من جمهورية الچيك يوشك عقده للعمل في مختبري أن ينتهي. كان بالفعل يجري مقابلات عديدة ليحصل على وظيفة عضو في هيئة التدريس في مكان ما، لكنّه ذكر مؤخرا أنّه كان يبحث عن شيء جديد للعمل عليه، خلال سنته الأخيرة في بِركلي.

كان مارتِن يِهنَك في نواح عديدة عكس بلَيك. بينما كان بلّيك منفتحا واجتماعيا، كان مارتِن متحفظا وانعزاليا. عند مواجهة عقبة تجريبية أو تقنية غير مألوفة، سيجد بلّيك على الفور شخصا يمكن أن يساعده. أمّا مارتن فكان يهرع الى الكتب والمصادر كي يكتشف العقبة بنفسه. إذن، هذا هو مارتن، وهذا ما يفعله حين لا تكون لديه الإجابة بالفعل في المقام الأول. كانت لديه معرفة موسوعية في علم الأحياء والكيمياء الحيوية. يتّضح هذا ليس فقط من خلال سجل منشوراته الطويل والمرموق، ولكن ايضا من

خلال المجموعة المتنوعة من المجالات، التي نشر فيها. الأهمّ من ذلك، كان على دراية في مجال منظومة كرِسپَر. بعد الإنضمام الى مختبري بنية دراسة تدخل الحمض النووي الريبي في البشر، عمل أيضا عن كثب مع بلَيك ورَيچِل للمساعدة في إكمال عدد من المشاريع المتعلقة بتقنية كرِسپَر.

كان ردّ فعله حماسيا عندما عرضت عليه فكرة التعاون مع إيمانويل. إقترح علينا أيضا إشراك مايكل (مِچي) هويَر، وهو طالب ماجستير من ألمانيا، كان من المقرّر أن يصل للعمل في مختبري خلال فصل الصيف. وافقت على ذلك الإقتراح، لأنّه كلّما ازداد عدد الأيدي على ظهر السفينة، كلّما كان ذلك أفضل. في الإثناء تعلمت المزيد عن پروتين إيمانويل الغامض وزادت قناعتي بما كنت أظنّ أنّه كان هناك حقا شيء مميّز يتطلب البحث. لقد انكشف شيء ما عن عمق اسرار تقنية منظومة كرِسپَر.

كان إنزيم Csn1 قد حضي بتسميات متنوّعة على مرّ السنين، لكنّ واحدة منها، وهي Cas9، هي التي استقر عليها الأمر في النهاية في صيف عام 2011. ولكن بنفس الصعوبة، كان من المقرّر أن تتبع الأسماء المستعارة المتغيّرة، بينما كنت اتعمّق في البحث الجاري حول Cas9. كنت اعلم أنّ أهمية الپروتين لا شكّ فيها. لقد اظهرت دراسة رودولف وفِلِپ لعام 2007 أنّ تعطيل الجين الذي تمّ ترميزه لپروتين Cas9 غرضه شلّ قدرة بكتريا *S. Thermophilus* لحماية نفسها من الهجوم الفايروسي. وعلاوة على ذلك، اكتشف جوسيَن وسِلفَن أنّ جينومات العاثيات ثمّ تقطيعها الى شرائح خلال استجابة كرِسپَر المناعية، وأظهرا ايضا أنّ تعطيل جين ترميز Cas9 منع من تدمير الحمض النووي الفايروسي. بطريقة مثالية، في تجارب إيمانويل على S. Pyogenes، الطفرات في الجين تسبّب تشفير Cas9 في حدوث عيوب في انتاج جزيئات الحمض النووي الريبي لكرِسپَر، ويُضعف أيضا جهاز المناعة بشكل عام. واخيرا الدراسة التي جاءت في عام 2011 من مختبر فِرَجينيوس سِكسنيس من جامعة فيلِنيوس في لِتوَنيا، قد جاءت بالتنسيق مع رودولف وفِلِپ من شركة دانِسكو. لقد اقترحت الدراسة المذكورة أنّ Cas9 هو الجين الوحيد المعروف المنتج للپروتين في نظام *S.*

CRISPR*Thermophilus*، الذي كان ضروريّا للغاية للإستجابة المضادة للفايروسات.

كلّما قرأت أكثر، إتّضح لي أنّه من المحتمل أنّ پروتين Cas9 قد يفعل ذلك ويكون لاعبا رئيسيّا في مرحلة تدمير الحمض النووي خلال الإستجابة المناعية في النوع الثاني من منظومة كرِسپَر. على الأقل، بدا أنّه ضروري في البكتريا ضمن جنس Genus*Streptococcus*، ولكن بدا منطقيّا أنّ أيّ عنصر مكوّن من مجموعة واحدة من انظمة النوع الثاني سيكون بنفس القدر من الأهمية في كافة الأنواع الأخرى. ومع ذلك لا يزال الدور الذي يلعبه Cas9 بالضبط محدودا.

جنبا الى جانب مع مارتن، كانت تجري اجتماعاتنا مع إيمانويل عن طريق التلفون باستخدام تقنية سكايپ Skype حول تجارب Cas9 الخاصّة بنا. كان الإستعداد لتلك المكالمات تحدّيا أكّد الصعوبات اللوجستية لتعاوننا. كانت إيمانويل تعمل في جامعة أوميو في شمال السويد وتوقيتها يسبق 10 ساعات توقيتنا في كاليفورنيا. كما أنّ طالب الدكتوراه كرِزستوف چِلنِسكي يدير مشروع إيمانويل لكرِسپَر في مختبرها بجامعة فيَنّا. وفي النهاية اصبح اعضاء فريقنا المشترك يتألف من جنسيّات عالمية متنوّعة، شملت استاذة فرنسية تعمل في السويد وطالبا بولنديّا في النمسا وطالبا ألمانيا وآخر لمرحلة ما بعد الدكتوراه من جمهورية الچيك واستاذة أمريكية في بِركلي.

بمجرّد أن وجدنا أخيرا الوقت المناسب للجميع بدأنا رسم المشروع في خطوات عريضة. الهدف الأول من منظور مختبري كان واضحا الى حدّ ما. كان علينا معرفة كيفية العزل وتنقية پروتين Cas9، وهو شيء كان مختبر إيمانويل لا يمتلكه، وبالتالي غير قادر على القيام به. مع توفر پروتين Cas9 في متناول اليد، أمكننا إجراء تجارب كيميائية حيوية استهدفت تحديد ما إذا كان هذا الپروتين يتفاعل مع الحمض النووي لكرِسپَر، كما توقعنا، وكيف يمكنه اداء هذه الوظيفة اثناء الإستجابة المناعية المضادة للفايروسات.

أرسل لنا كرِزستوف، طالب الدراسات العليا، الذي يعمل في مختبر إيمانويل في فِيَنّا مادة الكروموزوم الإصطناعية، التي تحتوي على جين Cas9 من بكتريا *S. Pyogenes*. كما قام مِچي هويَر بالعمل على تنقية الپروتين تحت مراقبة مارتِن الدقيقة. أوّلا، قسّم مِچي الحمض النووي الإصطناعي الى سلالات مختلفة من الإشريكية القولونية، وبعد ذلك بدأ بتغيير ظروف النمو وانواع Broths Nutrient-Rich محاليل

المغذيات الغنية واختبر بشكل منهجي العشرات من المعالم المختلفة Different Parameters للعثور على پروتوكول واحد يحقق اعلى مستوى من إنتاج پروتين كاس9، بنفس الطريقة، التي يقوم بها البستاني بفحص التربة والأسمدة المختلفة وتهيئة ظروف النمو المُثلى لزهرة جديدة. بعد ذلك استخدم مِچي الكروماتوگرافيا Chromatography، وهي تقنية مُستعارة من الكيمياء لاختبار طرق مختلفة لفتح الخلايا وفصل پروتين كاس9 عن جميع الپروتينات الخلوية الأخرى. كما اختبر مِچي أخيرا ثبات پروتين كاس9 المنقّى. بعض الپروتينات أكثر صعوبة من غيرها و"تصبح سيئة" بعد استخدام واحد فقط، عادة عن طريق التجميع والترسيب، التي تشبه الى حدّ كبير رقاقات الثلج المجهرية، ممّا يتسبّب في الى تحوّل الپروتين الى سائل ابيض حليبي في الأنابيب الزجاجية الشفافة. يمكن تجميد هذه المحاليل في الأنابيب وإذابتها مرارا وتكرارا، ممّا يظهر متانة ممتازة. كنّا محظوظين لأنّ پروتين كاس9 يقع ضمن هذه الفئة.

وأخير حان الوقت لإجراء أوّل تجربة كيميائية حيوية. قام مِچي ومارتن بتنقية وعزل پروتين كاس9. كنّا نتصوّر أنّ أيّ سلوك في قطع الحمض النووي يمتلكه الپروتين سيعتمد على وجود CRISPR RNA. في النوع الأوّل من منظومة كرِسپَر، التي كنّا ندرسها في المختبر. تمّ تجميع CRISPR RNA مع العديد من پروتينات كاس لتشكيل آلية لقطع الحمض النووي وربطه. تصوّرنا أنّ Cas9 قد يعمل مع CRISPR RNA في الملف بطريقة مماثلة. وتمشيّا مع هذه الفكرة، كشف التحليل الحسابي لتسلسل الأحماض الأمينية لكاس9، عن احتمال وجود ليس واحدا، ولكن هناك Two

Separate Nucleic Acid-Cutting Modules وحدتان منفصلتان لقطع الحمض النووي، أو وحدات النوكلياز داخل الإنزيم. ربّما كانت إحدى هاتين الوحدتين أو كلتاهما قادرة على قطع الحمض النووي الفايروسي.

مع نفاذ وقته في المختبر، كان من المتوقع أن يعود مِچي الى ألمانيا لمناقشة أطروحته، وحجزت له بالفعل مقعدا على الطائرة. غير أنّه ومارتن قرّرا اختبار ما إذا كان إنزيم Cas9 المنقّى قادرا على قطع الحمض النووي. بعد توليف Synthesizing الجزيء الوظيفي للحمض النووي الريبي في كرِسپَر، الذي حدّده بحث إيمانويل على بكتريا *S. Pyogenes*، بأنّ الجزيء إختلط مع پروتين كاس9 وعينة الحمض النووي. الأهم، أنّ الحمض النووي الريبي المستخدم في التجرية احتوى على سلسلة من الحروف التي تطابق التسلسل الموجود على أحد طرفي الحمض النووي لمنظومة كرِسپَر.

كما هو الحال غالبا في التجارب العلمية، انتهت هذه التجربة بخيبة أمل. لم يكن هناك تغيير ملحوظ على الإطلاق في الحمض النووي. كان بالضبط نفس الشيء قبل وبعد التعرض لكاس9 والحمض النووي الريبي المطابق لكرِسپَر. كان هناك أمران. إمّا أنّ مِچي لم يضبط التجربة بشكل صحيح، أو أنّ كاس9 لم تكن لديه القدرة على قطع الحمص النووي. قدّم مِچي نتائجه الى المختبر وتوجّه حزينا الى حدّ ما وهو في طريق عودته لوطنه، معتقدا أنّ الصيف، الذي قضاه في العمل الشاق وجهوده التي بذلها في عزل وتنقية ودراسة Cas9 قد ذهبت هباء.

مع بدء تعاوننا مع إيمانويل وكرِزِستوف، كان مارتن يعمل عن كثب مع مِچي ويوجّهه، لكنّه كان ايضا منشغلا بالبحث المستمرّ عن كلية يمارس فيها مهنته. لقد أخذته مقابلاته حول العالم، بما في ذلك سويسرا، حتى قبل في النهاية وظيفة استاذ مساعد في جامعة زيورِخ. ولكن لحسن حظنا، كان جدول سفر مارتِن الزمني قد خفّ بشكل كبير، في الوقت الذي غادر فيه مِچي عائدا لألمانيا. لذلك كان مارتِن قادرا على المتابعة، حيث توقف مِچي، فكرّس كلّ اهتمامه لموضوع كاس9، وحلّ مسألة ما بالضبط، عمّا تكون عليه وظيفة هذا الپروتين.

يبدو أنّ عمل مِچي ومارتن اظهر أنّ كاس9 ما كان قادرا على قطع الحمض النووي، ولكن هل يمكن أنّ خطأ ما قد حدث خلال تلك التجربة؟ كان هناك العديد من الإحتمالات البسيطة، على سبيل المثال، قد يكون الپروتين في أنبوب الإختبار قد تلف، الى الإحتمال المثير للإهتمام، وهو أنّ عنصرا ضروريا في التفاعل كان مفقودا. لاستكشاف هذا الإحتمال الأخير، بدأ مارتِن وكرِزِستوف في اختبار طرق مختلفة لاعداد تجربة قطع الحمض النووي. في واحدة من العديد من تحوّلات الصدفة في القصة، سرعان ما اكتشفا رغم بعد المسافة الجغرافية، كرِزِستوف في پولندا ومارتن في ما كان يُعرَف چيكوسلوفاكيا، وكلاهما يتحدّثان اللغة الپولندية، بأنّ هذا العامل اللغوي قد ساعد بشكل كبير على التفاهم بينهما خلال استعمال سكايپ في مكالماتهما الهاتفية المتكرّرة والمتزايدة لتبادل الأفكار حول تجاربهما.

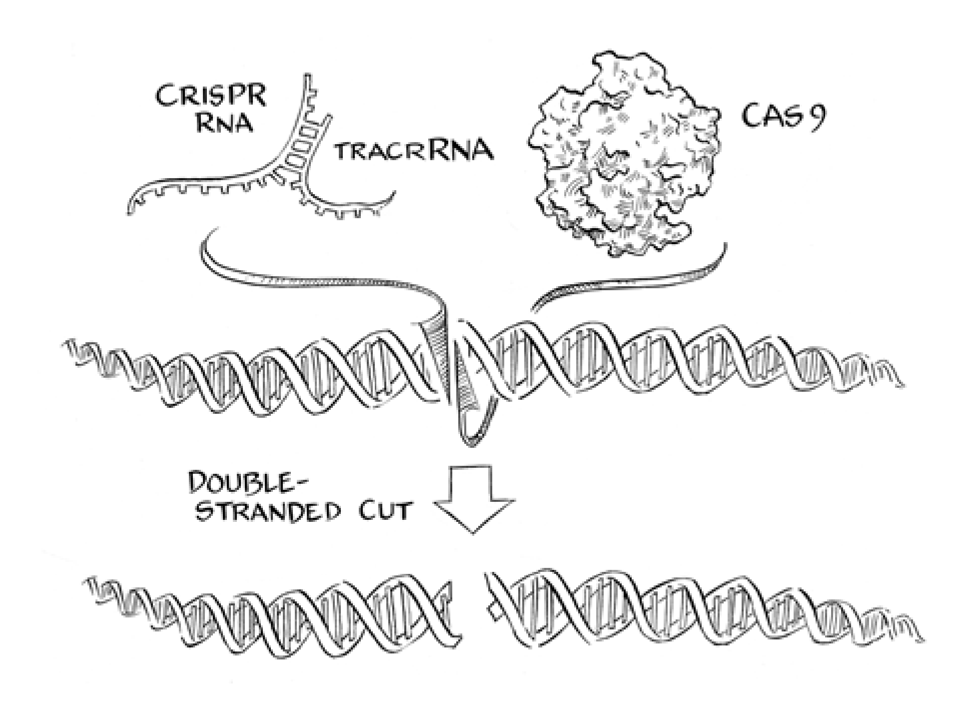
في النهاية أجرى كرِزستوف ومارتن تجارب لم تشمل فقط الحمض النووي الريبي لكرِسپَر، ولكن ايضا على الحمض النووي الريبي المسمّى tracrRNA، الذي وجد مختبر إيمانويل أنّه مطلوب لإنتاج CRISPR RNAs في بكتريا *S. Pyogenes*. كانت النتيجة بسيطة، ولكن بالنسبة لنا كما لو اعطتنا شحنة كهربائية. الحمض النووي يحمل تطابقا تامّا مع 20 حرفا في جزيء CRISPR RNA، وتسلسل الحمض النووي هذا ضروري. كذلك كان يوجد پروتين Cas9 وtracrRNA.

في الجوهر، هذه النتائج تحاكي ما يحدث في الخلية أثناء استجابة كرِسپَر المناعية، ولكن بالحدّ الأدنى فقط من المكوّنات، أي لا جزيئات خلوية الى جانب Cas9 وجزيئات RNA، التي بدت متشابهة للطريقة التي ينظر الباحثان اليها داخل خلية *Streptococcus Pyogenes*، جنبا الى جنب مع جزيء الحمض النووي الذي يحاكي جينوم العاثية. ومن الأهمية بمكان، هي حقيقة تطابق 20 حرفا من أحرف الحمض النووي الخاصّة بـ CRISPR RN، ممّا يعني أنّ CRISPR RNA وواحد من إثنين من خيوط الحمض النووي قادرة على تكوين حلزون مزدوج خاصّ بهما من خلال الإقتران الأساسي التكميلي Complementary Base Pairing. إنّ مثل

هذا الحلزون المزدوج RNA-DNA يمكن أن يكون المفتاح لخصوصية نشاط قطع الحمض النووي بواسطة كاس9.

تتطلب مراقبة تفاعل قطع الحمض النووي في انابيب الإختبار طريقة حساسة للكشف، نظرا لعدم وجود، أيّة طريقة لتصور كيفية اجراء هذا القطع. بطول 50 حرفا، سيكون الحلزون المزدوج للحمض النووي بطول 17 نانومترا، أو 17 جزء من مليار متر تقريبا، أي بقطر يعادل واحدا من الألف من قطر شعرة الإنسان. ولا حتى أقوى مجهر في العالم يمكن أن يوضح لنا ذلك. وبناء عليه، استخدم كرِزِستوف ومارتِن إثنتين من الأدوات، التي لا غنى عنها بالنسبة لعالم الكيمياء الحيوية الذي يبحث الحمض النووي. وهاتان الأداتان هما الفسفور المشعّ Radioactive Phosphorus والهلام الكهربائي Gel Electrophoresis. إنّ جزيئات الفسفور المشعّة كيميائيا تعلق بنهايات جزيئات الحمض النووي وستضيء عند تعرّضها للأشعة السينية. وبعد ذلك يتمّ استخدام تيار كهربائي قوي لإجبار كلّ الحمض النووي أن يتجمّع على مادة تشبه الهلام وتعمل كمنخل جزيئي يفصل الجزيئات على أساس حجمها. كشف تعريض الأشعة السينية للهلام مناطق متعددة أو نطاقات من الإشارات بمجرّد قطع الحمض النووي من قبل كاس9، قسم واحد للحمض النووي بالحجم الكامل، وآخر للحمض النووي الذي تمّ تقطيعه الى جزئين، كما يتضح من الشكل على الصفحة التالية.

أظهر مارتِن كذلك أنّ كلّ خيوط الحمض النووي قد تمّ قطعها بواسطة پروتين كاس9 في نفس الموضع بالنسبة الى موضع الحمض النووي الريبي لكرِسپّر. الأهم



قطع كاس9 للحمض النووي باستخدام جزيئين من الحمض النووي الريبي

من ذلك، بقيت جزيئات هذا الحمض النووي الريبي لكرِسپّر وجزيئات tracrRNA على حالها خلال التجربة، ممّا يعني إمكانية إعادة التجربة مرارا وتكرارا بواسطة پروتين كاس9 لتحديد تسلسل الحمض النووي المراد قطعه.

من خلال النظر الى هذه النتائج، أدركنا أنّنا قد حدّدنا الأجزاء الأساسية من آلية قطع الحمض النووي، وهي الآلية التي سمحت لبكتريا *S. Pyogenes* وبكتريا *S.Thermophilus* وأيّ بكتريا اخرى من نفس نوع منظومة كرِسپَر، ليس فقط لاستهداف تسلسلات محدّدة من الحمض النووي للعاثيات، ولكن أيضا تدميرها. كانت المكوّنات الأساسية لقطع الحمض النووي هي إنزيم Cas9 وCRISPR RNA وtracrRNA.

لقد كنتُ مبتهجة للغاية بهذه النتائج، علما بأنّها أثارت الكثير من اسئلة المتابعة، التي أردنا الأجابة عنها بشكل عاجل. لفهم بالضبط كيف كان أنزيم كاس9 قادرا على قطع الحمض النووي الريبي الموجّه، كنا بحاجة الى تحديد جزء الپروتين، الذي يتحكّم في وظيفة التقطيع. لإثبات أنّ قطع الحمض النووي كان محدّدا ويتطلب تطابقا بين تسلسل CRISPR RNA وDNA،

كنّا بحاجة الى تغيير تسلسل الحمض النووي حرفا بحرف وإظهار أنّ القطع تمّ منعه عندما كان تطابق الحمض النووي الريبي مع الحمض النووي غير متكامل. ولمعرفة كيف تعمل جزيئات CRISPR RNA وtracrRNA، نحتاج الى التقليل بشكل منهجي لجزيئات الحمض النووي الريبي، واكتشاف أيّ من جزيئات هذا الحمض ضرورية حقا.

لقد عمل كرِزستوف ومارتن للإجابة عن هذه الأسئلة بسرعة، وبدأت صورة مذهلة في الظهور. لقد وجدا أنّ كاس9 يمكن أن يمسك الحلزون المزدوج للحمض النووي ويفتح الخطين لتشكيل حلزون جديد بين CRISPR RNA وخيط واحد من DNA، ثم استخدام وحدتي نوكلياز لتقطيع كلي الخطين من الحمض النووي في وقت واحد، ممّا يؤدي الى حدوث فتحة مزدوجة Double-Strand Break. وحسب التسلسل من جزيء الحمض النووي المرتبط به، يمكن لكاس9 إستهداف أيّ جزيء مطابق تقريبا لتسلسل الحمض النووي وقطعه. في الواقع، إنّ عمل جزيء CRISPR RNAيشبه احداثيات تعيين المواقع حسب جهاز GPS، وتوجيه كاس9 الى نقطة محدّدة داخل مساحة شاسعة من جزيء الحمض النووي الطويل وفقا للأحرف المطابقة في CRISPR RNA وDNA. كان هذا النوكلياز قابلا للبرمجة حقا وقادرا على استهداف أيّ تسلسل DNA دخيل باستخدام نفس قواعد الإقتران الأساسي، وهي أنّ A يذهب مع G وT يتماشى مع C، وهكذا دواليك. لأيّ تسلسل من 20 حرفا يحتويه دليل الحمض النووي الريبي، سيجد كاس9 نظيره في الحمض النووي ثمّ يقطعه.

يكتمل معنى وظيفة كاس9 بشكل واضح خلال الحرب القائمة بين البكتريا والفايروسات. إنّه مسلح بمخزون من جزيئات الحمض النووي الريبي المشتق من مصفوفة كرِسبَر، حيث يتم تخزين قصاصات من الحمض النووي للعاثية. يمكن برمجة كاس9 بسهولة لتقسيم المواقع المقابلة داخل جينوم الفايروس، ويكون السلاح البكتيري المثالي كصاروخ يبحث عن الفايروسات لكي يمكنه أن يضربها بسرعة وبدقة لا تُصدّق.

حين اصبحت النتائج التي توصّل اليها كرِزستوف ومارتن في متناول أيدينا، كنّا على استعداد للتعامل مع السؤال التالي. إذا كان بإمكان البكتريا برمج كاس9 لتقطيع فايروسات معينة في تسلسل الحمض النووي، هل نتوقع أنّه يمكننا نحن الباحثين برمجة تسلسل الحمض النووي، الفايروسي وغير الفايروسي؟ كنت أنا ومارتِن على دراية تامّة بالتطورات في مجال تنقيح الجينات والوعد القائم على تلك العملية، وايضا القيود الخطيرة على أساس أنّ ZFN وTALEN نوكليازات قابلة للبرمجة. أدركنا، دون أدنى شعور بالرهبة، أنّنا توصلنا الى نظام يمكن أن يتحوّل الى تكنولوجيا بعيدة المدى وأكثر وضوحا لتعديل الجينات من أيّ شيء سابق تمّ اكتشافه أو تطويره.

لتحويل هذه الآلة الجزيئية الصغيرة الى أداة تعديل جيني قوية، علينا اتخاذ خطوة اخرى. لقد قمنا لحدّ الآن بتحويل مركب الإستجابة المناعية في مجموعة بسيطة من الأجزاء المتحركة، التي يمكن عزلها ثمّ تعديلها ودمجها بطرق مختلفة. وما هو أكثر من ذلك، أنّه من خلال تجارب كيميائية حيوية دقيقة، توصلنا الى القواعد الجزيئية التي تتحكم بوظائف هذه الأجزاء المختلفة. ما أردنا فعله في الخطوة التالية هو التأكّد من أنّنا قادرون على هندسة كاس9 وجزيئات الحمض النووي الريبي لاستهداف وقطع تسلسل الحمض النووي، الذي نختاره. ستسلط خطوة كهذه الضوء على القوة الكاملة لكرِسپَر.

إنّ برمجة آلية كرِسپَر- كاس9 بانفسنا تتكوّن من خطوتين صغيرتين، وهما تطوير الفكرة ومن بعدها اجراء التجربة Performing an Experiment Developing an Idea, then.

جاءت الفكرة أوّلا. كان مارتِن دقيقا وعمل على تعديل جزيء الحمض النووي الريبي لكرِسپَر، الذي يعيّن الهدف ويعمل ايضا على جزيء tracrRNA وCas9 لتحديد كيفية تأثير كلّ حرف في الحمض النووي الريبي على اداء الوظيفة. باستخدام هذه المعرفة، قمت بالتعاون مع مارتن لبلورة طريقة لدمج جزيئي الحامض النووي الريبي ليكونا جزيئا واحدا. إذا دمجنا

ذيل احدهما برأس الأخر، فإنّ النتيجة ستكون الحمض النووي الريبي الخميري Chimeric RNA. وإذا نجحت عملية الدمج هذه، فإنّ ذلك من شأنه تبسيط برمجتنا لآلة قطع الحمض النووي بدلا من الإضطرار الى الجمع بين جزيئات الحمض النووي الريبي مع جزيئات كاس9. وهي الدليل على أنّ بإمكاننا جعل CRISPR RNA والمساعد tracrRNA يقترنان وينتجان الإنزيم بجزيء الحمض النووي، الذي سيقوم بالمهمتين، تحديد الهدف وتدميره. إذا جعلنا كرِسپَر أداة لتنقيح الجينات وقدرنا على الحدّ من تعقيد النظام، سنقطع بذلك شوطا طويلا نحو زيادة قابلية إستخدامه.

بناء على هذه الفكرة، قممنا بتصميم تجربة وفي ذهننا هدفان. كنّا بحاجة لأختبار هذا الجزيء الفردي من الحمض النووي الريبي المُدمج وتحديد ما إذا كان لا يزال بإمكانه توجيه كاس9 لقطع تسلسل الحمض المطابق. بالإضافة الى ذلك، ستشير تجربتنا الى ما إذا كان يمكن بالفعل برمجة كاس9 لقطع أيّ تسلسل للحمض النووي نريده ونتوقعه، وليس مجرّد تسلسلات الحمض النووي للعاثية، التي يختارها كرِسپَر بشكل طبيعي على مدار مساره خلال تطوّر البكتريا.

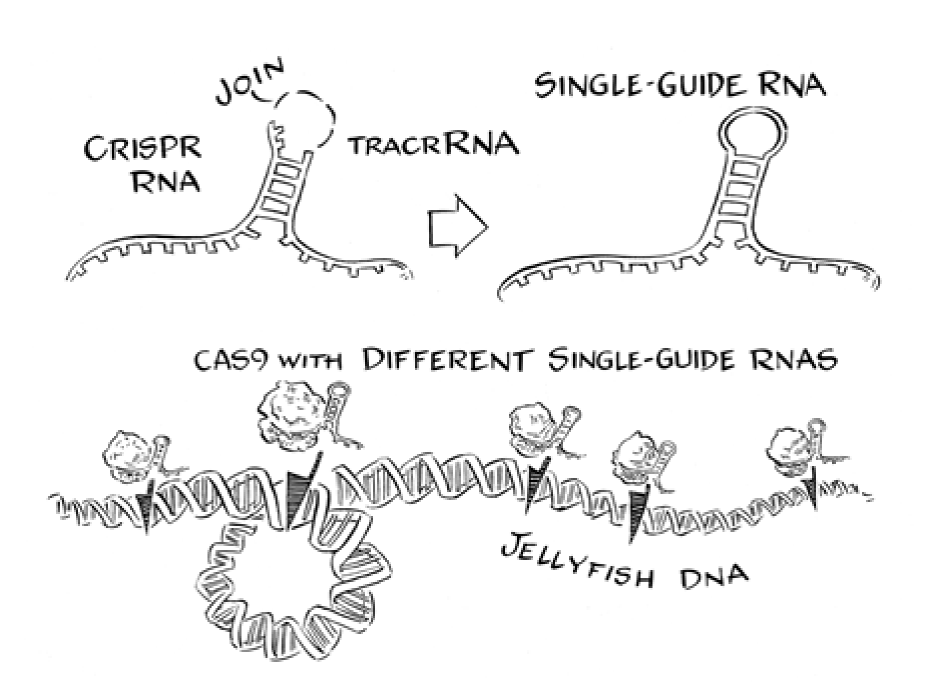
مدفوعين بالراحة أكثر من التفضيل، علمنا في هذه المرحلة أنّنا حققنا اختراقا كبيرا ولم نرغب في تأخير تجربتنا باختيار الجين الذي لم يكن موجودا بالفعل في ثلاجة المختبر. قرّرنا استهداف جين قنديل البحر Jellyfish Gene، ذي پروتين الفلورِسنت الأخضر Green Fluorescent Protein واختصارا GFP. وهذا الجين مستعمل في المختبرات حول العالم للنظر الى الخلايا ومكوّنات الپروتين فيها، ممّا جعل GFP أداة تقنية حيوية مهمّة حققت لمارتِن شلفي وأسامو شيمومورا وروجر تيَن الفوز بجائزة نوبل في علوم الكيمياء لعام 2008. إختار مارتِن جينِك خمسة أحرف مختلفة من عشرين حرفا تسلسل داخل الجين لاستهداف ثمّ هندسة خمسة جزيئات من الحمض النووي الريبي الخميري RNA Molecules Chimeric لمطابقتها بدقة. مرة واحدة ودليلا واحدا جديدا، تمّ تحضير جزيئات الحمض النووي الريبي وقمنا بحضنها incubate مع جزيئات كاس9

والحمض النووي لفنديل البحر في نفس مقايسة انشقاق الحمض النووي Cleavage Assay، التي اصبحت روتينا معروفا ثمّ انتظار النتائج.

استعرضنا أنا ومارتِن البيانات من تجربة GFP بينما كنّا نقف أمام أحد اجهزة الكومپيوتر في المختبر. رأيت مسحا هلاميا Gel Scan بدا جميلا. تمّ تقطيع كلّ جزيئات الحمض النووي لـ GFP الى شرائح في المواقع المطلوبة. كان كلّ جزيء حمض نووي ريبي احادي الدليل Each Single-Guide يعمل كالمطلوب، كما كان يعني اختيار المكان المحدد في الحمض النووي لقنديل البحر كما أردناه أن يُقطع والإقتران بكاس9 لتفكيكه في هذا الموقع الدقيق.

لقد انجزنا المهمة! قمنا خلال وقت قصير ببناء والتحقق من صحة تكنولوجيا جديدة، تستند الى مجموعة الأبحاث، التي أجريت على پروتينات ZFN وTALEN، التي ستكون قادرة على مراجعة وتعديل الجينوم، أيّ جينوم، ليس فقط لأحد الفايروسات البكتيرية. ومن هذه البكتيرية الخامسة لنظام الأسلحة، قمنا ببناء وسائل لإعادة كتابة رمز الحياة.

في ذلك المساء، حين كنت أقف عند الموقد في المطبخ أعدّ العشاء، رقصت رؤى تلك الآلة الصغيرة في ذهني، Cas9 ودليلها أزيز RNA حول الخلية البكتيرية، يبحث عن مطابقة الحمض النووي. فجأت وجدت نفسي أضحك بصوت عال. يا له من أمر لا يُصدّق أنّ البكتريا قد وجدت طريقة لبرمجة پروتين محارب يبحث عن الحمض النووي الفايروسي ويدمّره! انّها لمعجزة، وكم نحن محظوظون بأن نتمكن من إعادة توظيف هذه الخاصيّة لاستخدام مختلف تماما. لقد كان وقتا ثمينا وفرحة خالصة. بهجة الإستكشاف شعور عاودني مثلما حدث في مختبر الدكتور هَيمز في صيف سنة من تلك السنوات السابقة وأنا في مطلع عمري في هوائي.



قطع الحمض النووي القابل للبرمجة بواسطة CRISPR-Cas9

في شهر حزيران من عام 2012، جاءت إيمانويل وبرفقتها كرِزِستوف الى بِركلي، ممّا اعطاني ومارتن فرصة لرؤيتهما شخصيا مرة أخرى. بشكل لا يُصدّق ونظرا للشوط العلمي الذي قطعناه معا سويّة، كانت اتصالاتنا حتى تلك اللحظة تقريبا افتراضية بشكل حصري. بعد عدد لا يُحصى من المكالمات الهاتفية والمناقشات عبر سكايپ وتبادل الرسائل الإلكترونية، كنّا جميعا جالسين في مكتبي في بركلي نتحدّث بإعجاب عن النتائج التي حققناها من خلال تعاوننا القصير والمكثف.

جاءت إيمانويل ومعها كرِزِستوف لحضور الدورة الخامسة لمؤتمر كرِسپَر عام 2012. وهو اجتماع جمع اعضاء من 20 أو 30 مختبرا كانت تدرس نظام الدفاع البكتيري. كان معظم هؤلاء الباحثين في مجالات علوم الأغذية وعلم الأحياء المجهريّة. لم يلقَ كرِسپَر اهتماما من المجتمع العلمي، فقط حوالي 200 مقالا علميا تمّ نشرها عن هذا النظام في العقد السابق، وكنّا نعرف أنّ هذا الموقف على وشك التغيير.

ما كان توقيت الإجتماع ليجري بشكل أفضل. من ناحية، سنتمكن من مقارنة عملنا بعمل زملائنا، ومن ناحية أخرى، كانت الأسابيع القليلة الماضية

جنونية على الإطلاق، وكنا جميعا جاهزين لطلب الراحة.

بعد تجربة GFP، قرّرنا انهاء المشروع في أسرع وقت ممكن وقمنا باعداد مقال بحث يصفه. حتى قبل أن ينتهي مارتِن وكرِزِستوف من جميع تجاربهما وقبل أن يبدأ زملاؤنا الأجانب حزم حقائبهم استعدادا للسفر الى بِركلي، بدأت الكتابة بالإشتراك مع إيمانويل.

ركّزت مقالتنا في المقام الأوّل على كيفية شرح عملنا لإداء كرِسپَر للدفاع المضاد للفايروسات في بكتريا *S. Pyogenes*. لكنّنا أردنا أيضا الإشارة الى الآثار العميقة لنتائجنا. قمنا بتضمين بيان في ملخص ورقة البحث يشير الى فائدة برمجة إنزيم قطع الحمض النووي لتنقيح الجينوم. بعد ذلك اختتمت المقالة بإشارة موجزة لكنّها مهمة لاستخدامات كرِسپَر خارج البكتريا، بما في ذلك الخلايا الأخرى. بعد ذكر ZFNs وTALENs، كتبنا في جملتنا الختامية، "نقترح منهجيّة بديلة تعتمد على Cas9 المُبرمج من RNA وتوفير إمكانات كبيرة لاستهداف الجينات وتطبيقات تنقيح الجينوم."

بتاريخ 8 حزيران من عام 2012، وكان يوم جمعة مشمس، نقرت على مفتاح كلمة "تأكيد" Confirm على الكومپيوتر، وتقديم ورقة بحثنا رسميا الى مجلة *Science* لغرض نشرها. تمّ النشر بعد مرور عشرين يوما فقط. لن يكون أيّ شيء بعد ذلك كما هو، بالنسبة لي ولا للمتعاونين معي ولا لمجال علم الأحياء. ومع ذلك كانت فرحتي في تلك اللحظة صامتة. كنت متعبة للغاية، أكثر من أيّة لحظة اخرى في حياتي.

شعرت وكأنّني كنت جالسة في مكتبي لأسابيع. وقفت، وأنا في حالة ذهول، ثمّ مشيت خارج قاعة ستانلي متجهة نحو المنطقة الخضراء على امتداد الحرم الجامعي في بِركلي. كنت محاطة بالعشب الزاهي من حولي، وكان المسبح المقابل لمبنى القاعة فارغا بشكل واضح. إنتهى فصل الربيع قبل شهر تقريبا، بعد أن كان الحرم الجامعي يعجّ صاخبا كالعادة. كان في تلك اللحظات هادئا بشكل مخيف.

أدركت حينها أنّه كالهدوء الذي يسبق العاصفة.

مصادر وحواشي الفصل الثالث
CRACKING THE CODE كسر الترميز/الشفرة

*a protein enzyme called Cas1 had the ability to cut*64
B. Wiedenheft et al., “Structural Basis for DNase *up DNA:*
Activity of a Conserved Protein Implicated in CRISPR-
17 (2009): 904-12. *Structure* Mediated Genome Defense,”

*Rachel and Blake found that, like Cas1, it*65
R. E. Haurwitz et al., *functioned as a chemical cleaver:*
“Sequence- and Structure-Specific RNA Processing by a
329 (2010): 1355-58. *Science* CRISPR Endonuclease,”

*phage DNA targeted by the CRISPR system got*66
J. E. Garneau et al., “The CRISPR/Cas *sliced apart:*
Bacterial Immune System Cleaves Bacteriophage and
468 (2010): 67-71. *Nature* Plasmid DNA,”

*phage eradication in bacteria depended on the*66
R. Sapranauskas et al., “The *genes:* cas *presence of specific*
CRISPR/Cas System Provides *Streptococcus thermophilus*
39 *Nucleic Acids Research* ” *Escherichia coli,* Immunity in
(2011): 9275-82.

*we obtained the first high-resolution images of the*67
B. Wiedenheft et. al., "Structures of the *Cascade machine:*
RNA-Guided Surveillance Complex from a Bacterial
477 (2011): 486-89. *Nature* Immune System,"

T. *destroyed the viral DNA targeted by Cascade:* 67
Sinkunas et al., "In Vitro Reconstitution of Cascade-
Streptococcus Mediated CRISPR Immunity in
32 (2013): 385-94. *Journal EMBO*" *thermophilus,*

D. *nine different types of CRISPR immune systems:* 68
H. Haft et al., "A Guild of 45 CRISPR-Associated (Cas)
Protein Families and Multiple CRISPR/Cas Subtypes Exist
1 *PLoS Computational Biology* in Prokaryotic Genomes,"
(2005): e60.

*within these basic types there were thought to be*68
K. S. Makarova et al., "Evolution and *ten subtypes:*
Nature Reviews Classification of the CRISPR-Cas Systems,"
9 (2011): 467-77. *Microbiology*

*two broad classes comprising six types and*68
K. S. Makarova et al., "An Updated *nineteen subtypes:*
Evolutionary Classification of CRISPR-Cas Systems,"
13 (2015): 722-36; S. *Nature Reviews Microbiology*
Shmakov et al., "Discovery and functional Characterization
60 *Molecular Cell* of Diverse Class 2 CRISPR-Cas Systems,"
(2015): 385-97.

*her paper on the same topic had recently been*71
E. Deltcheva et al., "CRISPR RNA Maturation by *published:*

Trans-Encoded Small RNA and Host Factor RNase III,”
471 (2011): 602-7.*Nature*

*it’s responsible for over half a million deaths*73
A. P. Ralph and J. R. Carapetis, “Group A*annually:*
*Current*Streptococcal Diseases and Their Global Burden,”
368 (2013): 1-27.*and Immunology Topics in Microbiology*

*“We propose an alternative methodology based on*85
M. Jinek et al., “A Programmable*RNA-programmed Cas9”:*
Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial
337 (2012): 816-21.*Science* Immunity,”

الفصل الرابع
القيادة والتحكّم (COMMAND AND CONTROL)

بعد عام تقريبا من نشر مقالنا عن كرِسپَر في مجلة سايَنس، وجدت نفسي في كيمبرِج، بولاية ماسَچوسِت، في أوّل ما يمكن أن يتحوّل الى رحلات شهرية عبر البلاد لمناقشة اختراعنا.

كان ذلك في أوائل شهر حزيران من عام 2013، وكنت قد سافرت الى حرم جامعة هارفرد لألتقي بعالم ناشئ في قسم الخلايا الجذعية والبايولوجيا التجديدية. كان مكتب الأستاذ كيران موسونورو في مبنى شِيرمَن فَيرچايلد، حيث درست البايولوجيا وحضرت محاضرات في الكيمياء، كطالبة دراسات عليا في ثمانينات القرن الماضي، قبل 30 عاما تقريبا. بدا المبنى متشابها الى حدّ كبير من الخارج، ولكن تمّ تجديد داخله بالكامل. لقد ولّت المحاضرات في القاعات القديمة والمختبرات العتيقة التابعة لتدريس الكيمياء الحيوية. حلّت محلها منشأة تحتوي على أحدث المعدات وطليت جدرانها باللون الأبيض وكانت متجددة الهواء جيدة الإضاءة. في اليوم الذي زرت فيه هذا المبنى كان الفضاء حيّا يعمل فيه عشرات الباحثين معا لسبر أعمق الغاز نمو الخلايا والأنسجة.

من بعض النواحي تحول مبني فَيرچايلد، على وجه الخصوص، من الكيمياء الحيوية الأساسية الى علم الأحياء التطبيقي، بعكس مفهوم التحوّل في ذهني وعملي. كان العام الماضي زوبعة. عدد كبير جدّا من العلماء والباحثين في المختبرات، سرعان ما استغلوا اكتشافاتنا حول الخصائص البايوكيميائية لكرِسپَر - كاس9. كانوا يستخدمون هذا بالفعل للحصول على

معرفة جديدة لهندسة الحمض النووي للعديد من الكائنات الحية الحية أيضا، بما يتعلق بالمادة الوراثية في الخلايا البشرية. كان الأكاديميون والأطباء على حدّ سواء يشيدون بكرِسپَر باعتباره الأداة المقدسة Holy Grail للتلاعب بالجينات. إنّه اسرع واسهل طريقة دقيقة لأصلاح العيوب في الشفرة الجينية Genetic Code. وفي طرفة عين شعرت أنّه تمّ نقلي من مجال البكتريا وعلم الأحياء الخاص بكرِسپَر- كاس9 الى عالم الأحياء والطبّ البشري. بالنسبة الى اكاديمية عالية التخصّص مثلي، كانت تلك قفزة نوعية، تشبه ذهابي للنوم في بِركلي والإستيقاظ وأنا على سطح المريخ.

كان لقائي مع كيران مثالا رائعا عن الإثارة المحيطة بهذه التكنولوجيا الجديدة. لقد جئت الى هارفرد لمناقشة الطلبات على كرِسپَر كأداة علاجية، لكن كيران كان بالفعل متقدما خطوة قبلي. قبل أن نجلس في مكتبه، طلب منّي أن نذهب الى المختبر. أثناء سيرنا متوجّهين الى هناك، قدّم لي نظرة عامة عن عدد لا يُحصى من الطرق التي استخدم فيها فريق بحثه تقنية كرِسپَر لتطوير علاجات الأمراض الوراثية.

أوضح كيران أنّ أحد اهداف بحث فريقه كان مرض خلايا فقر الدّمّ المنجلي Sickle-Cell Disease، وهي الحالة التي تتدخّل فيها طفرة DNA واحدة مع قدرة خلايا الدم الحمراء على نقل الأوكسجين عبر الجسم. كان اعضاء فريقه في المختبر يستخدمون كرِسپَر لاستهداف قطع الجين Beta-Globin Gene، الذي حصلت فيه الطفرة، التي حفّزت ارتداد الحرف الخاطئ A في الموضع 17 بالعودة الى الحرف الصحيح T. إذا كان بإمكانهم تحسين هذه التقنية في واقع الخلايا البشرية في المختبر، كان هناك سبب للإعتقاد بأنّه يمكن اجراء نفس العمل الفذ في يوم من الأيام على المرضى، ممّا يشكّل الأساس للعلاج، الذي من شأنه القضاء على المرض الوراثي في مصدره.

تبعت كيران الى محطة عمل كومبيوتر فيها سلاسل طويلة من عرض تسلسل الحمض النووي من اليسار الى اليمين، واحدة فوق الآخرى. أشار الى التسلسلين في الأعلى وأوضح انّهما كذلك حروف DNA الخاصة بجين

Beta-Globin مأخوذين من شخصين، أحدهما سليم والآخر يعاني من فقر الدم المنجلي. من المؤكد أنّ ملف الفرد السليم يوجد الحرف T في المركز 17، بينما كان المريض لديه الحرف A في ذلك الموقع.

ثمّ أشار كيران الى الشاشة السفلية. كان هناك تسلسل الحمض النووي ايضا لخلايا مأخوذة من مريض مصاب بفقر الدم المنجلي. ولكن بعد ذلك توجد 3 عناصر ذات صلة بكرِسپَر. كان الأول مجموعة من التعليمات الجينية لإنتاج پروتين Cas9 من بكتريا *Streptococcus Pyogenes*. وكان العنصر الثاني عبارة عن جزيء دليل RNA مشتقّ من CRISPR مصمّم لاستيعاب جين Beta-Globin عند موقع الطفرة. العنصر الثالث هو استبدال الحمض النووي الإصطناعي، قطعة من تسلسل Beta-Globin صحي تستخدمه الخلايا لترميم الجين المذكور واصلاحه بعد أن يدخل Cas9 ويقوم بتقطيعه الى شرائح. استخدم كيران ملف نظام CRISPR-Cas9، أو CRISPR باختصار، لاستهداف الجزء الأيمن من الجينوم وقطعه، ولكن أيضا لتمييزه للإصلاح ثم استبدال تسلسل الخلية الخاطئ بتسلسل الإستبدال الصحيح.

بالنظر الى الجزء السفلي من شاشة الكومپيوتر، سُرِرت برؤية أنّ هذا هو ما حدث بالضبط. يبدو الآن أنّ تسلسل الحمض النووي من الخلية المنجلية للمريض لا يمكن تمييزه عن التسلسل المأخوذ من خلية الشخص السليم. باستخدام كرِسپَر، قام فريق كيران بجهد مثالي. استبدل الفريق الحرف A المسبب للمرض بالحرف العادي T دون تعكير صفو الجينوم بتاتا. في تجربة واحدة بسيطة باستخدام خلايا دم المريض، أظهر الفريق أنّ منظومة CRISPR- Cas9 كانت قادرة على علاج مرض يصيب ملايين الناس في انحاء هذا العالم كافة.

في ذلك المساء ذهبت أجري بمحاذاة نهر چالز. كنت اقوم بذلك عادة وقت وجودي في الجامعة كطالبة دراسات عليا. والآن اشعر بالفة مع مياه النهر الجارية. شعرت وكأنني عدت الى الدراسة هنا مرة اخرى. عاد ذهني خلال الجري الى المناقشات خلال سنوات الدراسة عن اصلاح الحمض

النووي، خاصة المناقشات التي تركزت على البحث مع استاذي المشرف جاك زوستاك ومساعده تَري أور ويفَر. كان العلماء في ذلك الوقت في حيرة من أمرهم حول نموذج يصف كيفية اصلاح الخلايا المتضررة جراء التلف الذي لحق باللولب المزدوج للحمض النووي. وكانوا أكثر حيرة ازاء الفكرة، التي طرحها مختبر ميموريَل سلون كَيترن، من قبل ماريّا جاسِن وآخرين، بأنّه يمكن للباحثين الإستفادة من هذا النمط من الإصلاح لتغيير تسلسل حمض نووي معيّن. صحيح أنّ هذه الستراتيجية عملت بشكل جيّد مع التقنيات السابقة على انزيمات ZFN وTALEN، وإنّنا الآن نشهد نفس الستراتيجية وهي تعمل بشكل جيد باستخدام كرِسپَر. والأكثر من ذلك، كانت طريقة تنقيح الجينات المعتمدة في كرِسپَر أسهل بكثير عند الإستخدام. السؤال هو، هل ستحلّ تقنية كرِسپَر محل التقنيات القديمة بنفس الطريقة الي حلت بها الأقراص المضغوطة محل أشرطة الكاسيت (استبدِلت تلك الأشرطة بالفاينل Vinyl؟) أخذتني تأملاتي طوال الطريق من ميدان هارفرد الى جسر لونگفَلو والعودة ثانية. كان منظر المدينة والمارّة مجرّد صور ضبابية لأنّ الأفكار عن كرِسپَر كانت تتسارع مزدحمة في ذهني.

ما اثار اهتمامي حقا هو فكرة التعاون مع مختبر كيران وتطبيق ما انجزوه على مجموعة من الأمراض الوراثية الأخرى. لو أمكن للعلماء نقل تطبيقات تقنية كرِسپَر بشكل آمن وفعّال الى جسم الإنسان، فأنّ تنقيح الجينات سينجح ايضا في معالجة المرضى كما فعل في الخلايا المزروعة في المختبر. عندها ستكون إمكانات تحويل الطب بلا حدود. ومع ذلك فإنّ الوفاء بهذا الوعد يتطلب موارد وقوة بشرية أكبر بكثير ممّا يمكن أن يوفره أيّ مختبر لوحده. ولهذا السبب كنت وبعض الزملاء نفكّر في تأسيس شركة لتطوير العلاجات القائمة على كرِسپَر. كان هذا في الحقيقة هو الغرض من زيارتي الى كَيمبرِج. كان حلمنا هو الإستفادة من تقنية كرِسپَر لمعالجة الأمراض الوراثية بطريقة لم تكن ممكنة من قبل.

في سياق الإجتماعات التي جرت خلال صيف وخريف عام 2013، اصبح الفريق المؤسس لهذه الشركة الإفتراضية يشملني واربعة علماء

آخرين هم، جورج چَرچ وكيث يونگ ودَيفِد لو وفِنگ زانگ. في شهر تشرين الثاني من عام 2013 قمنا بتأسيس شركة Editas Medicine بتمويل قدره 43 مليون دولارا من 3 شركات استثمارية. بعد نصف عام فقط، شاركت إيمانويل في تأسيس شركة اخرى باسم CRISPR Therapeutics برأسمال أولي قدره 25 مليون دولارا. وفي نفس الشهر من عام 2014 اطلقت شركة ثالثة باسم Intellia Therapeutics برأسمال قدره 15 مليونا من نفس الشركات الإستثمارية. في نهاية عام 2015 جمعت هذه الشركات الثلاث أكثر من نصف مليون دولارا للبحث وتطوير العلاجات لاستهداف العديد من الإضطرابات، بما فيها التلف الكيسي Cystic Fibrosis وامراض الخلايا المنجلية Sickle Cell والحثل العضلي الدوچيني Muscular Dystrophy Duchenne والشكل الخلقي مثل نوع من العمى Congenital Form of Blindness. كلّ ذلك باستخدام تقنية كرِسپَر التي طوّرتها ووصفتها أنا وزميلتي إيمانويل لأوّل مرّة.

بقدر ما كانت الإمكانيات الطبيّة مثيرة، إلّا أنّ الأمر سيستغرق سنوات لكي تشقّ تقنية كرِسپَر طريقها الى التجارب السريرية البشرية. في هذه الإثناء انتشرت التكنولوجيا بسرعة من خلال المجتمع العلمي العالمي، كما انتشرت الأخبار أنّ تنقيح الجينات داخل الخلايا الحيّة يمكن الآن تنفيذه بسهولة وفي غضون أيام قليلة. توقع العديد من الخبراء أنّ تقنية كرِسپَر ستكون حلم عالم الأحياء البحثي، ممّا يتيح اجراء التجارب، التي يمكن للمرء أن يتخيلها فقط من قبل. تصوّرت أنّ ذلك من شأنه اضفاء الطابع الديمقراطي على التكنولوجيا، التي كانت ذات يوم امتيازا للقليل. في الأيام التي سبقت تقنية كرِسپَر، كان تنقيح الجينات يتطلب پروتوكولات معقدة وخبرة علمية هائلة وموارد مالية كبيرة ويمكن إجراؤه على عدد قليل من الكائنات الحية النموذجية. وقت زيارتي الأولى لجامعة هارفرد، كانت المختبرات تفتقر الى الخبرة في تنقيح الجينات، التي تستخدمها هذه التقنية.

لقد ذهبت الى غير رجعة تلك الأيام، التي كان فيها ذكر كرِسپَر يُقابَل في المؤتمرات بنظرات فارغة. كرِسپَر الآن على شفاه الجميع وموضوع أيّ

نقاش أو محادثة. ومع ذلك فإنّ ما تحقّق لحدّ الساعة لا يزال مجرّد غيض من فيض.

حين جلست على متن الطائرة عائدة الى سان فرانسسكو بعد رحلتي الأولى لكيمبرِج، كان بإمكاني أن أرى في الأفق حقبة جديدة من قيادة بحوث الجينات والسيطرة عليها. ستتحول حقبة تقنية كرِسپَر الى ميدان يشارك فيه علماء الأحياء ومجموعة أدواتهم من خلال منحهم القدرة على إعادة كتابة الجينوم تقريبا بأية طريقة يرغبون فيها. وبدلا من أن تبقى هذه الكتابة وثيقة غير عملية وغير قابلة للتفسير، سيصبح الجينوم مرنا كقطعة من النثر تحت رحمة القلم الأحمر في يد المحرّر الأدبي. لقد فكّرت في هذه الإحتمالات الهائلة وبالكاد استطيع تصديق مدى السرعة التي تطورت بها الأشياء منذ البرمجة الناجحة على يد مارتِن وكرِزِستوف لتقنية كرِسپَر لتقطيع الحمض النووي في أنابيب الإختبار. الآن يقف المجتمع العلمي في تجمّع سريع التوسع كي يلقي الضوء ويكشف عن رؤى جديدة مذهلة حول كيفية عمل كرِسپَر وكيف سيتم استخدامه يوما ما لتحسين صحة البشر.

في التجارب العلمية التي نشرا عنها مقالا في مجلة سايَنس عام 2012، أظهر مارتِن وكرِزِستوف شيئا رائدا. إنّ پروتين Cas9 المرتبط بكرِسپَر والمعزول عن البكتريا آكلة اللحم، قد عمل مع جزيئين من الحمض النووي الريبي لاستهداف مطابقة 20 حرفا لتسلسل الحمض النووي وتقطيعه. تصرّف الحمض النووي الريبي كمرشد يُملي إحداثيات GPS لغرض الهجوم، وتصرّف پروتين Cas9 كسلاح للهجوم وتدمير الهدف والقضاء عليه. في البكتريا المصابة بفايروس، يقوم جهاز كرِسپَر بحشد الپروتين المذكور وتدمير الجزيئات المعينة من الحمض النووي الفايروسي، كجزء من Adaptive Immune Response الإستجابة المناعية التكيّفية.

نشر فِرَجينيوس سِكسنيس وزملاؤه في جامعة فيلِنيوس في لِتوَنيا مقالة مشابهة لمقالتنا في خريف عام 2012 لوصف وظيفة پروتين Cas9 الموجود في البكتريا المنتجة للزبادي، وهي من نفس جنس المكوّرات العقدية *Streptococci*Genus. إكتشفوا مثلنا أنّ كاس9 يقطع تسلسل

الحمض النووي المطابق لأحرف الحمض النووي الريبي لكرِسپَر. لكنّهم لم يكشفوا الدور الحاسم للحمض النووي الريبي الثاني، المسمّى tracrRNA، والذي اظهرناه كمكوّن اساسي في عملية استهداف الحمض النووي وتقطيعه.

لقد وصفنا في مقالتنا المتطلبات الجزيئية لهذا النظام الدفاعي بتفاصيل شاملة، وأظهرنا مدى سهولة وبساطة ذلك في تصميم اصدارات جديدة من كرِسپَرلقطع أيّ حمض نووي يختاره المرء. كما تحرّكنا خطوة الى الأمام وأعدنا تصميم دليل الحمض النووي الريبي المكوّن من جزئين منفصلين من RNA في بكتريا كلّ من CRISPR RNA وأيضا tracrRNA، الى جزيء RNA أحادي الدليل، الذي لا يزال يمكّن كاس9 من العثور على قطع تسلسل RNA معيّن. كما اقترحنا أنّه عن طريق هذا الدفاع يمكن إعادة توجيه نظام وظيفة خلية مختلفة داخل الخلايا، ليس لتدمير الحمض النووي الفايروسي، ولكن من أجل تنقيح الحمض النووي لتلك الخلية بدقة. إذا غيّرنا رمز RNA المكوّن من 20 حرفا لمطابقة تسلسل انسان معيّن ثمّ زرعنا جين كاس9 والدليل الجديد للحمض النووي الريبي في خلايا ذلك الإنسان، سيقوم كرِسپَربعمل قطع جراحي في الجين المستهدف ووضع العلامات على هذا الموقع لغرض القيام بالإصلاحات. من خلال تقطيع الحمض النووي، يقوم كرِسپَر بدور التنبيه الأحمر، الذي يطلق الخلية للقيام بإصلاح الضرر، ولكن بطريقة يمكننا نحن السيطرة عليها والتحكّم بها.

سيؤكد استخدام كرِسپَر في الخلايا البشرية، كما اقترحنا، قوّة هذه الأداة الجديدة في تنقيح الجينات، وأنّ هناك اسباب وجيهة لتوقع النجاح. كشف بحثنا أنّ پروتين Cas9 ودليل الحمض النووي الريبي يصعب ارضاءهما Very Picky بشأن شركائهما فظلا عالقين معا بإحكام، ممّا يشير الى أنّه لا ينبغي أن يواجها مشكلة في العثور على بعضهما البعض في داخل الخلية البشرية. أمّا بالنسبة لإرسالهما الى نواة الخلية حيث يوجد رمز الحمض النووي، يمكننا ببساطة توفير رمز بريدي كيميائي Chemical Zip Code من شأنه أن يجعل الخلية تقوم بهذه المهمة نيابة عنّا. نجح العديد من

المختبرات قبلنا في زرع البروتينات وجزيئات الحمض النووي الريبي من البكتريا في الخلايا البشرية. وكان هناك العديد من الأدوات الجزيئية تحت تصرّفنا، من التي يمكننا استخدامها لمساعدة كرِسپَر على العمل بكفاءة خارج بيئته الطبيعية.

كان علينا فقط إظهار أنّه يعمل كما هو متوقع.

بدأ مارتن بنقل ترميز الحمض النووي البكتيري لكاس9 والحمض النووي الريبي المشتق من كرِسپَر الى پلازميدات، وهي حلقات صغيرة من الحمض النووي تتصرّف مثل الكروموزومات الإصطناعية المصغّرة. يحتوي الپلازميد على تعليمات الجينات لدليل RNA وكذلك تعليمات منفصلة للخلايا البشرية لإنتاج كُتلٍ منه. يحتوي الپلازميد الثاني على جين كاس9، ولكن بعد أن يتمّ "إضفاء الطابع الإنساني عليه" Humanized، بحيث يمكن تفسير المعلومات من قبل مصانع تخليق الپروتين Protein-Synthesizing Factories داخل الخلايا البشرية. كما قام مارتِن أيضا بدمج جين كاس9 في جينين يستخدمهما العلماء بشكل روتيني لتشفير پروتينات اخرى، مثل الپروتين الصغير المسمّى إشارة تعريف المكان النووي Nuclear Localization Signal، الذي يوجّه الپروتين الى نواة الخلية، وپروتين الفلوروسنت الأخضر، الذي يتسبّب في انتاج خلايا بشرية بنجاح لپروتين كاس9، الذي يتألق باللون الأخضر عند تعرّضه للأشعة فوق البنفسجيّة.

من خلال دمج كلّ هذه الأقسام الجزيئية، قصدت أنا ومارتِن من ذلك تحويل الخلايا البشرية الى مصانع تنتج كرِسپَر عن غير قصد، لإنتاج جزيئات مبرمجة لاستهداف وتقطيع الجينوم الخاص بها. ومع ذلك، كنّا نعلم أنّ تقنية كرِسپَر لن تدمّر الخلايا البشرية بقطح الحمض النووي الخاص بها بالطريقة التي تدمّر بها الفايروسات في البكتريا عن طريق قطع الحمض النووي لتلك الفايروسات. إنّ البشر، وفي الحقيقة كافة الكائنات ذات النوى، تعاني باستمرار من تلف الحمض النووي، الذي يحدث حين نتعرّض لمواد مسرطنة، كما في ضوء الأشعة فوق البنفسجية أو الأشعة السينية، على سبيل المثال. تمّ تطوير انظمة معقدة لإصلاح الحمض النووي التالف، عن

طريق اصلاح الإنقطاعات المزدوجة. وبالتالي، فإنّه وفق السيناريو الأساسي، إذا نجح كرِسپَر في قطع الجين ستستجيب الخلية ببساطة عن طريق لصق الحمض النووي معا مرّة أخرى، مثل لحام قطعتين من الأنابيب المعدنية معا. يشير العلماء الى هذه العملية كنهاية غير متجانسة للإنضمام Nonhomologous End Joining لأنّها خلافا لعملية إعادة التركيب المتماثل Homologous Recombination، لا تتضمّن نموذج إصلاح مطابق. (كلمة *Homologous* مأخودة عن الإغريقية القديمة *Homologos*، التي تعني "الموافقة".)

الخاصيّة الرئيسية لعملية الإصلاح هذه هي الإهمال المتأصّل Inherent Sloppiness. يحتاج عامل اللحام أساسا الى التأكّد من أنّ حافتي الأنبوبين نظيفتين قبل أن يعمل على لحامهما. يجب أن تضمن الخلية أنّ القطع المكسورة من الحمض النووي لها نهايات نظيفة قبل إعادة تجميعها معا. تتطلب النهايات النظيفة أحيانا حذف أو إدخال بضعة أحرف من الحمض النووي، ممّا يؤدي الى تغييرات جينية دائمة بعد انجاز عملية الإصلاح هذه. وهذا يعني أنّ من المرجّح أن يتغيّر الجين عند استهدافه بواسطة كرِسپَر وتقطيعه الى شرائح واصلاح ذلك الجين من قبل الخلية. هذا الإصلاح الفوضوي والمعرّض للخطأ Messy, Error-Prone Repair، من شأنه أن يمنحني ومارتِن طريقة بسيطة للقيام بذلك الكشف بواسطة التنقيح الجيني الناجح. من خلال استهداف جين معيّن وتحليل تسلسل الحمض النووي الخاص به حرفا بحرف قبل وبعد علاج كرِسپَر، لم نجد أيّة علامات على إصلاح غير دقيق، ممّا يُثبت أنّ كرِسپَر يصل الى هدفه ويقطعه بدقة.

قرّرت أنا ومارتِن برمجة كرِسپَر لاستهداف سلسلة الجين البشري المسمّاة Clathrin Light Chain A أو اختصارا *CLTA*، التي تلعب دورا في التهاب الخلايا، وهي عملية تستخدمها الخلايا لاستيعاب العناصر الغذائية والهرمونات. لم ندرس الإلتقام الخلوي Endocytosis ولكن قمنا بتعديل جين *CLTA* باستخدام تقنية ZFN، التي طوّرها الأستاذ دَيفِد دروِبن في مختبره في بِركلي أيضا. وهكذا عرفنا أنّ تنقيح هذا الجين كان ممكنا وأنّ

اختبار كرِسپَر جنبا الى جنب مع ZFN سيسمح لنا بالمقارنة بينهما. بطبيعة الحال، فإنّ بناء ZFN لتنقيح CLTA تطلب عدة أشهر وتعاون حاسم مع الشركة التي اخترعت التقنية المذكورة وزوّدت فريق الأستاذ دَيِفِد بـنسخ ZFNs مجانا. (السعر الجاري في ذلك الوقت كان باهضا إذ بلغ 25 ألف دولارا لكلّ ZFN). في تناقض صارخ، استغرق الأمر من مارتِن بضع دقائق ليجلس أمام جهاز الكومپيوتر لتصميم النسخة المماثلة من كرِسپَر، ويمكن أن تكون كلفتها مقابل بضع عشرات من الدولارات. كانت هذه، بعد كلّ شيء، واحدة من افضل مزايا كرِسپَر، لسهولة استهداف جينات معيّنة.

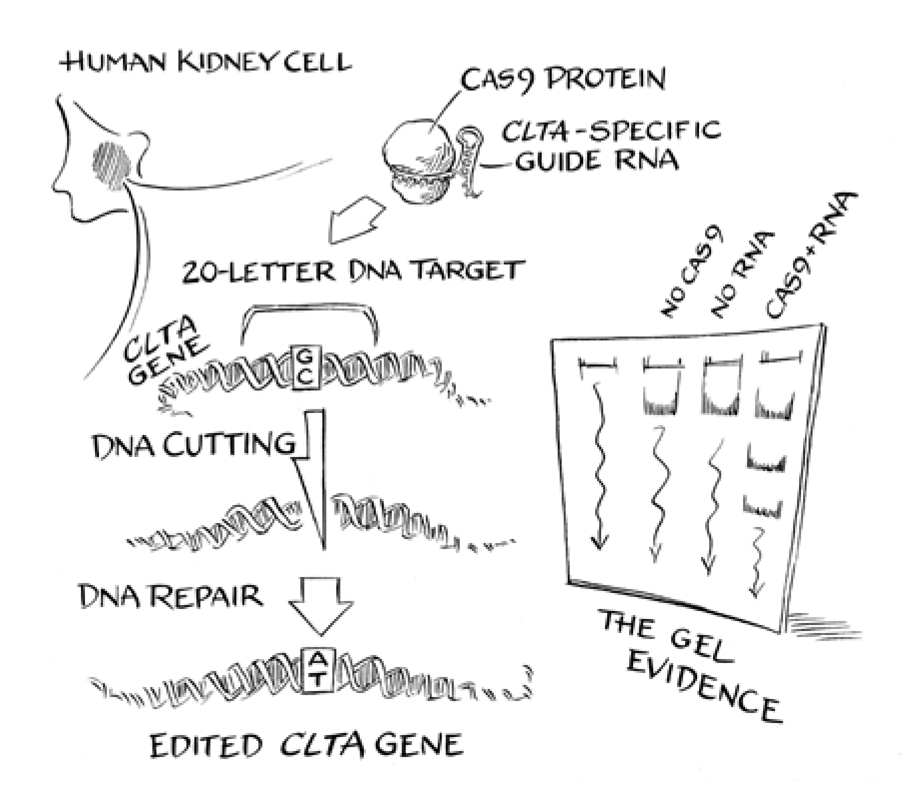
كلّ ما هو مطلوب هو اختيار تسلسل الحمض النووي المُراد المكوّن من 20 حرفا والقيام بتنقيح هذا التسلسل ثم تحويله الى رمز مطابق مكوّن من عشرين حرفا من RNA. بمجرّد دخول الخلية، يقترن الحمض النووي الريبي would couple بتطابق الحمض النووي المشابه له باستخدام الإقتران الأساسي وكاس9. يقطع بعدها كاس9 ذلك الحمض النووي Cas9 would slice apart the DNA.

سيكون أساس الإختبار الفعلي لدينا لتنقيح الجينات هو خطّ من خلايا الكلى الجنينية البشرية المسماة HEK 239. وُلدت هذه الخلايا عام 1973 وأخِذت من خلايا جنين مُجهض. اكتسبت خلايا HEK 293 شعبيّة بين علماء الأحياء الخلوية بسبب مدى سهولة تربيتها في المختبر ومدى سهولة قبولها للحمض النووي الغريب عنها. عندما قمنا بخلط الپلازميدات، واحدة تحمل تعليمات جينية لجعل كاس9 يباشر مهامه، والأخرى بتعليمات وراثية لجعل الحمض النووي الريبي، في محلول صابوني Soapy Solution من جزيئات تسمّى الدهون Lipids، اعقبها غمر الكروموزومات المصغّرة (الپلازميدات) تلقائيا بواسطة مايكروسكوب كرات الشحوم، التي بدت تماما مثل كريات الدهون التي تطفو الى السطح في حساء الدجاج. بعد أن أضفنا هذا الخليط الى خلايا HEK 293، لإحظنا أنّ كرات الشحوم تندمج مع غشاء الخلية ويتمّ تفريغ محتويات الحمض النووي داخل الخلية. وبمجرّد دخوله، سيتم نسخ الحمض النووي، نسخ وترجمة إنتاج پروتين كاس9 وCLTA الخاصّ بدليل

الحمض النووي الريبي. يتعيّن عندئذ على آلة قطع الحمض النووي أن تصنعه داخل النواة، حيث يتم وضع تسلسل الحمض النووي المُستهدَف. تحتاج العملية الى تحديد موقع تسلسل الحمض النووي السليم المكوّن من 20 حرفا وقطعه. سيَتعيّن على الخليّة فورا إصلاح الحمض النووي المكسور بطريقة يمكننا القيام بكشفها.

أظهرت تجارب مارتِن على الفور أنّ الكروموزومات المصغّرة كانت تسمح بالفعل لخلايا الكلى البشرية لتوليد مكوّنات كرسپَر. عندما قام مارتِن بفحص الخلايا تحت المجهر، لاحظ أنّ نسبة عالية من الخلايا تتوهّج باللون الأخضر، وهذا ممكن كنتيجة فقط من اندماج پروتين الفلورِسَنت الأخضر مع پروتين كاس9. بعد جمع جزء من الخلايا وطحنها grinding لتحليل جزيئات الحمض النووي الريبي المختلفة في داخلها، وجد مارتِن ايضا ذلك لأنّ خلايا الكلى كانت تنتج كمّيات وفيرة من الحمض النووي الريبي التوجيهي Guide RNA.

أنّ زرع كرِسپَر ونقله من الخلايا البكتيرية الى الخلايا البشرية قد عمل كما توقعنا وترك أمامنا سؤالا أخيرا واضحا. هل استطاع كرِسپَر فعلا من تنقيح الحمض النووي لدى البشر؟



تنقيح الحمض النووي في الخلايا البشرية باستخدام كرِسپَر

انضمت للمشروع مؤخرا طالبة شابة اسمها الكزندرا إيست-سِلتسكي كي تعمل مع مارتن، لطرح المزيد من الخلايا واستخراج الحمض النووي وتحليل جين CLTA. كانت الإجابة واضحة. لقد تمّ تنقيح الجين بالضبط في الموقع المطابق لتسلسل الحمض النووي الريبي لكرِسپَر. بالنسبة للعين غير المدرّبة، لم تبدو النتائج كبيرة. هي عبارة عن حفنة من شرائط مظلمة على لوح رقيق من مادة تشبه الهلام، لكنّ الآثار كانت ضخمة للغاية.

في بضع خطوات بسيطة وروتينية، إخترت أنا ومارتن بشكل اعتباطي Arbitrary تسلسل DNA داخل جينوم بشري مكوّن من 3.2 مليار حرفا، وصمّمنا نسخة من كرِسپَر لتعديله. راقبنا الجزيئات وهي تقوم بعملها الآلي متبعة برمجتنا الجديدة، وكلّ ذلك داخل الخلايا البشرية الحية. وعن طريق هذا النجاح، اثبتنا صحة تقنيتنا الجديدة ووفرنا للعلماء قدرة رائعة على اعادة كتابة رمز الحياة Code of Life بدقة جراحية وبساطة مذهلة. فيما شعرت

به في أيّ وقت من الأوقات على الإطلاق، كان كرِسپَر قد استطاع بالفعل استيعاب ما يقرب من 20 عاما من البحث والتطوير في تقنيات تنقيح الجينات.

في تكرار افتراضي لاندفاعنا قبل نصف عام لنشر بحثنا مع كرِزِستوگ وإيمانويل، كتبنا مخطوطة تصف أحدث نتائجنا. في حين احتوت مسودة بحثنا الأولى عام 2012 على ملف لتوجيه واضح لتطبيق كرِسپَر في الخلايا كمنصّة جديدة لتنقيح الجينات، كانت المسودة الثانية عرضا واضحا وتأكيدا لقوّة هذا النظام الجديد.

مع اقتراب عام 2012 من نهايته، نظرت اليه بسخرية كبيرة، حيث أنّ مجلة ساينس، التي نشرت بحثنا الأول عن كرِسپَر قبل 6 أشهر فقط، وتمّت تسمية تنقيح الجينوم كأحد الإنجازات التي تحققت، قد صنّفت أنّ عملنا جاء في المركز الثاني لذلك العام. ذهبت الجائزة الأولى الى Higgs Boson رغم أنّه تمّ ابرازها كتقنية سبقت TALEN، وتمّ اكتشافها قبل قليل من عملنا مع كرِسپَر. تساءلت عمّا يمكن أن تكشفه تقنية كرِسپَر أيضا للمجتمع العلمي في المستقبل.

من دواعي سروري أنّ الأسابيع القليلة الأولى من عام 2013 تميّزت بنشر 5 مقالات فائقة عن كرِسپَر الى جانب مقالتينا. وصفت كلّها انواع مماثلة من التجارب التي كان النظام فيها يُستخدَم لتعديل الجينات في الخلايا، تماما كما اقترحنا في عام 2012. إتصل الأستاذ فِنگ زانگ من معهد ماسَچوسِت للتكنولوجيا والأستاذ جورج چَرچ من جامعة هارفرد كي ينبهاني الى مقالة مشتركة لهما ستصدر قريبا. ظهرت مقالات زانگ وچَرچ في مجلة ساينس على الإنترنت في أوائل شهر كانون الثاني، وتبعتها في وقت لاحق من ذلك الشهر مقالتي بالإشتراك مع مارتِن، ثم ثلاث مقالات اخرى من مختبرات الأستاذ جين سو كِم من جامعة سول الوطنية في كوريا الجنوبية والأستاذ لوسيانو مارَفيني في جامعة روكفِلر واستاذ كلية الطب في جامعة هارفرد، كيث يونگ.

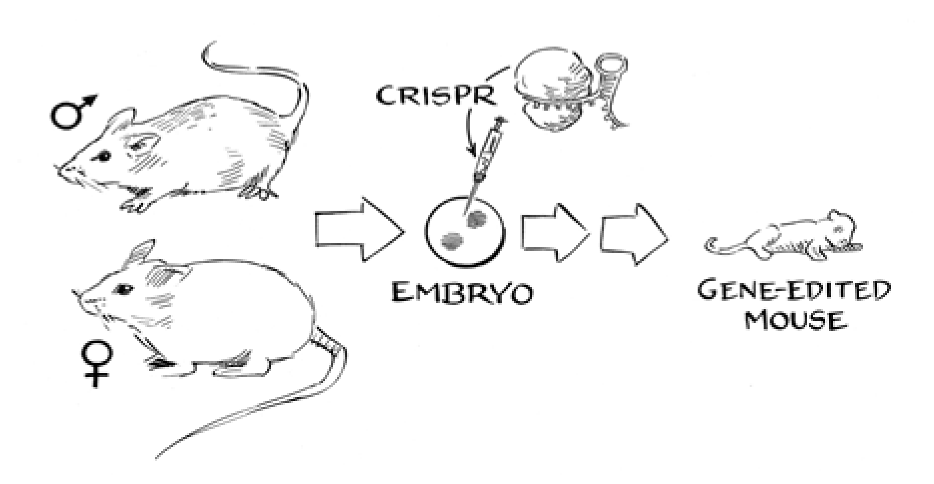
لقد كان وقتا مثيرا وسُررت لأنّ المقالة بالإشتراك مع إيمانويل التي نُشِرت الصيف الماضي قد ألهمت الآخرين لمتابعة سلسلة من التجارب المشابهة لتجربتنا. وفي وقت لاحق تمّ النظر في تواريخ نشر تلك المقالات لدعم الحجج في نزاع حول حقوق براءة اختراع كرِسپَر. وهو تطور مُحبط لما حدث إذ بدأت تفاعلات جماعية وإثارة مشتركة حقيقية حول آثار البحث.

عندما قارنت المقالات الست، أدركت أنّ هناك أكثر من 12 مقالة مختلفة حول تنقيح الجينات. أكثر إثارة من التنوّع في تعديل الحمض النووي، كان التنوع في انواع الخلايا المعدّلة. بالإضافة الى تعديل الجينات في خلايا الكلى الجينية البشرية، تمّت برمجة كرِسپَر لتقطيع الحمض النووي في خلايا سرطان الدم البشرية Human Leukemia Cells والخلايا الجذعية البشرية Human Stem Cells وخلايا الورم الأرومي العصبي في الفئران Mouse Neuroblastoma Cells والخلايا البكتيرية، وحتى الكائنات ذات الخلية الواحدة من أجنة سمك الزرد Zebrafish. وهو نموذج حي شائع لدراسة علم الوراثة. لم تكن تقنية كرِسپَر تُظهِر فقط بعض علامات النجاح، كانت تعرض براعة لا تُصدّق. طالما كان پروتين كاس9 موجودا ويحتوي دليل الحمض النووي الريبي على رمز مكوّن من 20 حرفا يطابق الحمض النووي المكوّن من 20 حرفا، يبدو أنّ أيّ جين تقريبا في أيّة خلية يمكن استهدافه وقطعه وتنقيحه.

إزدادت الإثارة التي احاطت بتقنية كرِسپَر في شهر مايس عندما ابلغ مختبر رودولف يانِش في معهد ماسَچوسَت للتكنولوجيا عن جيل جديد من الفئران المعدّلة جينيّا باستخدام التقنية المذكورة. قبل 6 سنوات كانت جائزة نوبل في علم وظائف الأعضاء والطب من نصيب العديد من العلماء لتطوير الأساليب لإدخال تعديلات وراثية في الفئران، وهي الحيوانات الأكثر استخداما لنموذج دراسة الوراثة لدى الثدييات. لأكثر من عقدين من الزمن، كانت الطريقة الفعالة الّشاقة هي أفضل طريقة لدراسة، في الحقيقة هي الطريقة الوحيدة لتكرار المرض البشري أو السرطان، الطفرات المسببة للأمراض في الفئران. في عام 1974، كان يانِش نفسه أوّل من خلق فأرا

معدّلا وراثيا Transgenic Mouse يحتوي على مادة وراثية غريبة. وبعد 15 عاما إحتلّ يانِش العناوين الرئيسيّة مرّة اخرى من خلال كونه من أوائل من تبنّى التقنية للفوز بجائزة نوبل. ولكن الآن، نجاح يانِش وكرِسپَر قد سلطا الضوء على تقنية جديدة لم تحلّ محلّ النهج القديم فقط، بل تقترح أيضا طريقة لتعديل جينوم الحيوانات الأخرى بسلاسة مماثلة.

كانت الطريقة السابقة لاستهداف الجينات تتطلب خلايا جذعية جنينية. في التهجين العكسي أو التهجين على نطاق واسع Extensive Backcrossing or Interbreeding واجيال عديدة من الفئران، لم يكن من غير المألوف أن تبلغ أطروحة الدكتوراه ذروتها في خلق وتوصيف فأر واحد معدّل وراثيا. لقد استخدم فريق يانِش تقنية كرِسپَر لتحقيق نفس الإنجاز في شهر واحد فقط باستخدام پروتوكول بسيط ومبسّط Simple and Streamlined. حقن الفريق مكوّنات كرِسپَر مباشرة في أجنة أحادية الخلية، وتبعوها بزرع الأجنة المعدّلة جينيا في رحم الأنثى. علاوة على ذلك، أظهروا أنّ تقنية كرِسپَر يمكن برمجتها ليس فقط باستخدام حمض نووي ريبي ودليله، ولكن عدة أدلة مختلفة وتوجيه كاس9 لقصّ وتنقيح تسلسلات الحمض النووي في أجنة الفئران في وقت واحد. لم يتمّ من قبل اجراء هذا النوع من التنقيح الجيني المتعدد بخطوة واحدة على الفئران.



تكوين فئران معدّلة جينيّا باستخدام كرِسپَر

إنّ الأكثر إثارة في دراسة يانِش، على الأقلّ بالنسبة لعلماء الوراثة، الذين يعملون مع حيوانات غير الفئران، أنّه تمّ الكشف عن طريقة سهلة لتعديل الجينات في أيّ كائن حيّ. بينما تمّ استخدام التقنية الأصلية القائمة على استخدام الخلايا الجذعية الجنينية فقط في الفئران، بدا أنّه يمكن حقن كرِسپَر في جرثومة أيّ نوع من الخلايا (البويضات والحيوانات المنوية) أو الأجنّة والتغييرات الجينية الناتجة عنها، والتي سيتم نسخها بأمانة في جميع الخلايا ونقلها الى الأبد في نسل المستقبل. لم اتخيل في ذلك الوقت تمديد استخدام تقنية كرِسپَر لتعديل الأجنة البشرية، لأنّي اعرف أنّ من شأن ذلك أن يفجّر أحد أكبر الخلافات المحيطة بكرِسپَر، وسأكون أنا في وسطها!

تعجّبت في صيف عام 2013، من وتيرة انتشار تقنية كرِسپَر، فبدأت بوضع قائمة تضمّ جميع انواع الخلايا والكائنات الحية المختلفة، التي تمّ تعديل جينوماتها باستخدام هذه التقنية. كان يمكن في البداية التحكّم بالقائمة التي شملت بكتريا الزرد والبكتريا المزروعة والفئران والخلايا البشرية، من شهر كانون الثاني وشباط، تلتها الخميرة والفئران وذباب الفاكهة والديدان المجهرية. في نهاية ذلك العام، شملت قائمتي الفئران والضفادع وديدان القزّ. بحلول نهاية عام 2014 اضفت الأرانب والخنازير والماعز ونافورات البحر Squirts، التي تشمل 200 نوعا، والقرود. وبعد ذلك وكما أشرت للجماهير في الندوات، حيث شاركت، بأنّ القائمة قد طالت واصبح من غير المتعذر لي متابعتها. لقد شاهدت الپروتين وجزيئات الحمض النووي الريبي المنتشرة بشكل طبيعي، وهي تستخدم الدفاعات المضادة للفايروسات في البكتريا لقصّ وتعديل تسلسل الحمض النووي بدقة عبر المملكة الحيوانية. وهذا أمر مذهل حقا.

لم يقتصر الأمر على الحيوانات بل شمل النباتات أيضا. كشف علماء الأحياء والنبات عن الإمكانات المذهلة لتقنية كرِسپَر لتنقيح الحمض النووي في المحاصيل وانواع النبات الأخرى. ظهرت في عام 2013 نوبة من المنشورات في خريف ذلك العام عن الإستخدام الناجح لكرِسپَر لتنقيح الجينات في المواد الغذائية الأساسية مثل الرز والذرة الرفيعة والقمح. وبعد

عام كانت قائمة النباتات قد توسعت لتشمل فول الصويا والطماطم والبرتقال والذرة.

إستمرت قائمة النباتات والحيوانات، التي تمّ تعديل جيناتها باستخدام كرِسپَر CRISPRized، في النمو. في عام 2016 قام العلماء بتعديل الحمض النووي في كلّ شيء، اعتبارا من الملفوف والخيار والبطاطس والفطريات والكلاب والقوارض والخنافس وحتى الفراشات. الفايروسات، تلك الكيانات البايولوجية التي تمتدّ عبر الحدود بين المادة الحية وغير الحية، لأنّها تفتقر الى القدرة على التكرار بشكل مستقلّ، لكن لا تزال لديها مادة وراثية، هذه الفايروسات تمّت إعادة كتابة جينوماتها باستخدام كرِسپَر. وهو نفس النظام البكتيري الذي تطوّر ليدمّرها.

وفي الوقت نفسه، وعلى الرغم من أنّ الإنسان العاقل البالغ هو من بين الحيوانات الأخيرة، الذي تمت معالجته باستخدام كرِسپَر، فإنّ الخلايا البشرية تعرّضت للمزيد من تنقيح الجينات بواسطة كرِسپَر، أكثر من تلك الموجودة في أيّ كائن حيّ آخر. طبّق العلماء تقنية كرِسپَر على خلايا الرئتين لتصحيح الطفرة الجينية المسببة للتليف الكيسي Cystic Fibrosis. كما إستُعملت التقنية في خلايا الدم لتصحيح الطفرات التي تسبب مرض الخلايا المنجلية Sickle Cell Disease وبتا ثلازيميا Beta-Thalassemia. واستُعملت في خلايا العضلات لتصحيح الطفرات، التي تسبب الحثل العضلي الدوچيني Duchenne Muscular Dystrophy. استخدم العلماء كرِسپَر لتعديل واصلاح الطفرات في الخلايا الجذعية Stem Cells، التي يمكن "إقناعها" Coaxed بعد ذلك للتحوّل الى أيّة خلية أو نوع من الأنسجة في الجسم تقريبا. كما استخدم العلماء ذات التقنية لتعديل آلاف الجينات في الإنسان، من التي تحمل الخلايا السرطانية في محاولة لاكتشاف أهداف دوائية جديدة وعلاجات مُبتكرة، إنْ كان ذلك ممكنا.

إذا كان هناك أيّ شيء أكثر إثارة من مشاهدة تقنية كرِسپَر المستخدمة تقريبا في كلّ الأنواع، التي يمكن تخيّلها، فهو مشاهدة حدود الجين ذاتها حين تتمدّد وتتوسّع خلال عملية التنقيح. في الثمانينات كانت

نسبة تنقيح محتوى الجينات الفردية بكفاءة عالية، واطئة نسبيّا. بحلول عام 2000 وصلت الى نسب منخفضة بحدود 1%، حيث اصبح من الممكن تغيير الجينات بطريقتين جديدتين. ولكن بالإعتماد على تقنية كرِسپَر، اصبح تعديل الجينات الآن قويّا للغاية ومتعدد الأوجه، التي أصبح يُشار اليها غالبا في الأدبيات العلمية باسم هندسة الجينوم Genome*Engineering*. وهذه التسمية هي إنعكاس للإتقان الفائق الذي يجيده العلماء بالتعامل مع المادة الوراثية داخل الخلايا الحيّة.

في عملية تطبيق تقنية كرِسپَر على مجموعة من الكائنات الحية المختلفة، طوّر العلماء وصقلوا العديد من التكتيكات Multitude of Tactics لتنقيح الحمض النووي. بالإضافة الى تقطيعه وادخال تسلسلات جديدة في الجينوم، يمكنهم الآن ايضا تعطيل الجيناتDeactivate Genes وإعادة ترتيب تسلسلات الشفرة الجينية Rearrange Sequences of Genetic Code، وحتى تصحيح الأخطاء من حرف لآخر، كما اوضح لي كيران موسونورو خلال زيارتي لمختبره. سمحت هذه التطوّرات بدورها للعلماء إجراء انواع جديدة من التجارب في المملكتين النباتية والحيوانية، بما في ذلك التجارب الخاصّة بنا نحن البشر. وعليه، من المهمّ بالنسبة لنا فهم الإمكانات العديدة المحتملة لهذه الأداة متعددة الإستخدامات Versatile Tool بشكل لا يُصدّق.

***

في ربيع عام 2014، كان ابني أندرو طالبا في الصف السادس الإبتدائي. طلبت منّي معلمته في العلوم، زيارة الصف وشرح تقنية كرِسپَر لطلبتها. تشرّفت بتلك الدعوة لكنّني كنت متوترة. كيف سأصف تنقيح الجينات لمجموعة من الأطفال، الذين لديهم معرفة اساسية سطحية فقط بالحمض النووي. قررت احضار نموذج مطبوع ثلاثي الأبعاد لپروتين كاس9 ودليله من الحمض النووي الريبي. أصبح هذا النموذج محورا في مكتبي، حيث يتشابك الحمض النووي الريبي البرتقالي الكهربائي والحمض النووي الأزرق اللامع بپروتين بياض الثلج في وحدة بحجم كرة القدم مثبتة الأجزاء

بواسطة مغناطيس. قد تكون التفاصيل الجزيئية الأساسية أمرا كثيرا بالنسبة للأطفال، وعليه حسبت أنّني سأمرّر عليهم كرة القدم فقط، حتى يتمكنوا من النظر اليها عن قرب.

بدا أنّني قد قللت من شأن فضول الطلبة. بمجرّد أن سلّمت النموذج لهم، اكتشفوا على الفور كيفية كسر الحمض النووي، حيث يقطعه كاس9، وكيفية سحب الحمض النووي داخل منظومة كرِسپَر وخارجها. وبالتالي، كان قلقي حول فهم تعقيد العملية في غير محلّه.

كما شرحت لطلبة الصف، أنّه يمكن وصف كرِسپَر بأنّه زوج مقصّ جزيئي مصمّم بسبب وظيفته الأساسية لاستهداف تسلسلات DNA المحدّدة من 20 حرفا وقطع كلي الخيطين للحلزون المزدوج. ومع ذلك، فإنّ انواع نتائج تنقيح الجينات، التي يستطيع العلماء القيام بها بفعل هذه التكنولوجيا، متنوعة بشكل ملحوظ. لهذا السبب، فإنّه قد يكون من الأفضل وصف تقنية كرِسپَر ليس بالمقصّ، ولكن كسكين الجيش السويسري. وهي سكين ذات مجموعة متنوّعة من الوظائف، التي تنبثق جميعا من عمل أداة جزيئية واحدة.

إنّ أبسط استخدام لكرِسپَر هو أيضا الأكثر استخداما على نطاق واسع؛ قطع جين معيّن ثمّ السماح للخلية بإصلاح الضرر عن طريق إعادة ربط الخيوط. هذه عملية محفوفة بالعديد من احتمالات الخطأ وتخلّف الكثير من الآثار؛ منها القطع القصير أو الغاء جزيئات الحمض النووي المسماة Indels، التي تحيط بالتسلسل المقطوع بواسطة كرِسپَر. على الرغم من أنّ العلماء لا يمكنهم التحكّم في الطريقة الدقيقة لإصلاح الحمض النووي في هذا الإستخدام المحدّد في تقنية كرِسپَر، فقد أدركوا مدى فائدة هذا النوع من تعديل الجينات. الجينات هي، بعد كلّ شيء، مجرّد ناقلات للمعلومات الوراثية، مثل مخططات المنزل. الهدف من تنقيح الجينات ليس فقط تغيير المخططات، ولكن أيضا تغيير شكل البناء، الذي يتمّ إنشاؤه. في كثير من الحالات، يعني هذا تغيير البروتينات التي تقوم الجينات بترميمها

والتي تنتجها الخلايا اثناء عملية تعبير الجينات عن ذاتها Gene Expression.

التعبير الجيني هو العملية التي تترجم بواسطتها حروف بسيطة الى پروتينات وظيفية وفقا للعقيدة المركزية البايولوجية الجزيئية Central Dogma of Molecular Biology. أولا، تتكوّن نسخة مؤقتة من الحمض النووي الريبي تسمّى الرسول mRNA في نواة الخلية. ومثل خيط من الحمض النووي، فإنّ mRNA عبارة عن سلسلة من الأحرف يطابق تسلسلها تسلسل الحمض النووي الذي استنسخته. الإستثناء الرئيسي الوحيد هو استبدال الحرف T بالحرف U. يتمّ ارسال mRNA من نواة الخلية الى "مصنع" تخليق الپروتينات، ويُسمّى الريبوزوم Ribosome. يترجم هذا الأخير لغة RNA المكونة من 4 أحرف (U, C, G, A) في اللغة المكونة من 20 حرفا من الپروتينات (20 حمضا أمينيّا). تستمرّ هذه الترجمة وفقا للشفرة الجينية، وهي عبارة عن تشفير تركيبة تسمّى كودون Codon، فيها كلّ 3 أحرف من الحمض النووي الريبي ترشد الريبوزوم لإضافة حمض أميني آخر مُعيّن. (يوجد 64 كودون ممكنا، ولكن فقط 20 حمضا نوويا. العديد من الكودونات لنفس الحمض الأميني، وتقوم 3 كودونات بدور العلامات التي توقف عملية تخليق الپروتينات.) يبدأ الريبوزوم عند نهاية واحد من الـ mRNA ويقرأ كودونا متتاليا واحدا تلو الآخر، مضيفا الأحماض الأمينية المقابلة لسلسلة الپروتينات النامية حتى يصل الى نهاية الطرف الآخر لهذا الـ mRNA. تشبه العملية الى حدّ كبير بناء سيّارة على خطّ التجميع. الميزة الحاسمة لهذا النظام هي أنّه يجب أن يظل الريبوزوم في إطار القراءة الصحيح المكوّن من 3 أحرف حتى النهاية، دون أن يحدث شيء كبير وكارثي Dramatically and Calamitously Affect يؤثر في ترجمة الجميع.

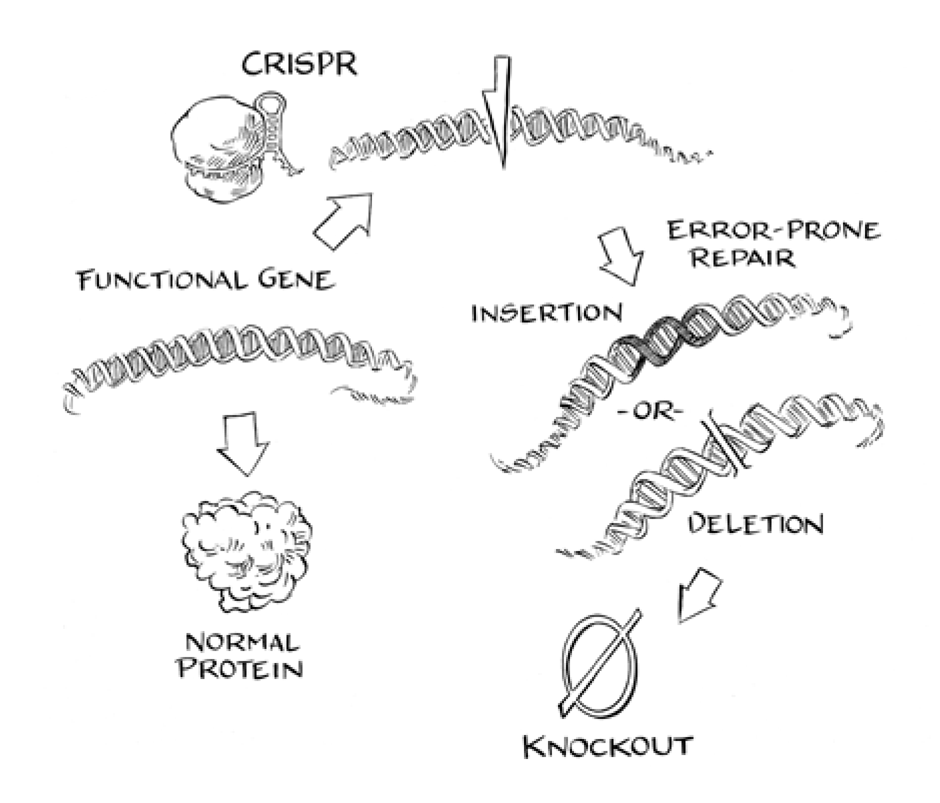
لاستيعاب هذا بشكل أفضل، تخيّل عواقب تخطي الحرف الأول من الجملة *The dog bit the mailman in the leg* والأبقاء على نفس عدد الحروف في الكلمات الأخرى، ستفقد الجملة معناها. إذا فعل الريبوزوم هذا اثناء قراءة الشفرة الجينية، فإنّ الرسالة المشوشة ستؤدي الى خلط

بروتين يحتوي على تسلسل غير صحيح تماما للأحماض الأمينية. وفي قمة ذلك، إذا كانت الرسالة المشوشة تحتوي على أحد كودات الإيقاف الثلاثة، فإنّ ذلك يعني ايقاف عملية الترجمة في غير موعدها المطلوب، وسيؤدي هذا التوقّف الى تعطّيل عملية التعبير الجيني.

تكمن هنا القوة الأساسية لكرِسپَر، الذي يمكنه تدمير الجينات القادرة على انتاج البروتينات الوظيفية. إذا انتهى الجين، الذي تمّ تنقيحه بواسطة كرِسپَر بخلل خلال عملية الحقن أو الحذف الصغير، فإنّ ما ينتجه mRNA من الجين المقابل سيكون مضطربا بالمثل. وغالبية الوقت، ستؤدي الأحرف الزائدة أو المفقودة الى تعطيل التجمع الصارم المكوّن من 3 أحرف من الشفرة الجينية Strict Three-Letter Grouping of Genetic Code. ولذلك سوف يتحوّل البروتين بشكل كبير، أو بشكل أكثر شيوعا، الى توقف الإنتاج تماما. وعليه، سوف لا يمكن لهذا البروتين أن يلعب دوره الوظيفي الطبيعي. يشير علماء الوراثة الى هذا على أنّه ضربة قاضية للجينات، تماما كما في الملاكمة، لأنّه سيتمّ إيقاف وظيفة الجين بشكل فعّال.

عندما بدأ علماء الوراثة الحيوانية في استخدام كرِسپَر، سعوا الى انشاء جين بهذا التكوين يمكنه تسديد "الضربات القاضية" ويعبّر عن نفسه بشكل واضح. كان أحد الأهداف المفضلة هو جين يسمّى TYR.

بعد أن نشأ منذ أكثر من نصف مليار عاما، تمّ انتشار هذا الجين على نطاق واسع بين الحيوانات والنباتات والفطريات. وهو ينتج بروتين يُسمى التيروزينَز Tyrosinase المشارك في تصنيع الميلانين Melanin، وهي صبغة مهمة. تؤدي طفرات TYR في البشر الى نقص في التيروزينَز ويسبب النوع الأول من المهق Albinism، وهو حالة وراثية مرتبطة بعيوب الرؤيا وشحوب الجلد وافتقاره الى اللون الطبيعي واحمرار العيون. إذا تمّت برمجة كرِسپَر لتنقيح نسخة الفأر من جين TYR، فهل يتسبب في حصول الفئران على اضطراب البينو Albino Disorder؟ في عام 1974، صمّم



تكوين الجينات القوية ذات الضربات القاضية باستخدام كرِسپَر

فريق بحثي في جامعة تَكسَس كرِسپَر لاستهداف الحمض النووي المكوّن من 20 حرفا في جين TYR وحقنها في بويضات الفئران المخصّبة. كانت الولادات الناتجة مذهلة. على الرغم من أنّ جميع صغار الفئران لهم آباء وامهات عاديون شعرهم داكن، إلا أنّ الكثير من الصغار (الدرص) كان شعرها أبيض وأحمر تماما. يمكن تفسير هذا النتيجة فقط من خلال طفرات الحمض الجيني التي فكّت شفرة جين TYR. لقد تمّ تغيير جلد الفأر وشعره ولون عينيه. وهذا تأثير واضح وعميق جاء نتيجة التعديل الجيني باستخدام كرِسپَر.

في حين أكّدت بيانات تسلسل الحمض النووي أنّ التنقيح الجيني قد حدث، كان جمال استهداف جين TYR هو أنّ الباحثين يمكن أن يتحققوا من النتائج بصريّا. إنّ مجرّد المقارنة بين عدد الدرص السوداء، التي لم يحدث فيها التعديل الجيني، وعدد الدرص البيضاء، قدّمت مقياسا بشكل ملحوظ لكفاءة جهاز كرِسپَر. يمكن للمرء أيضا أن يتابع كيف تغيّرت هذه الكفاءة

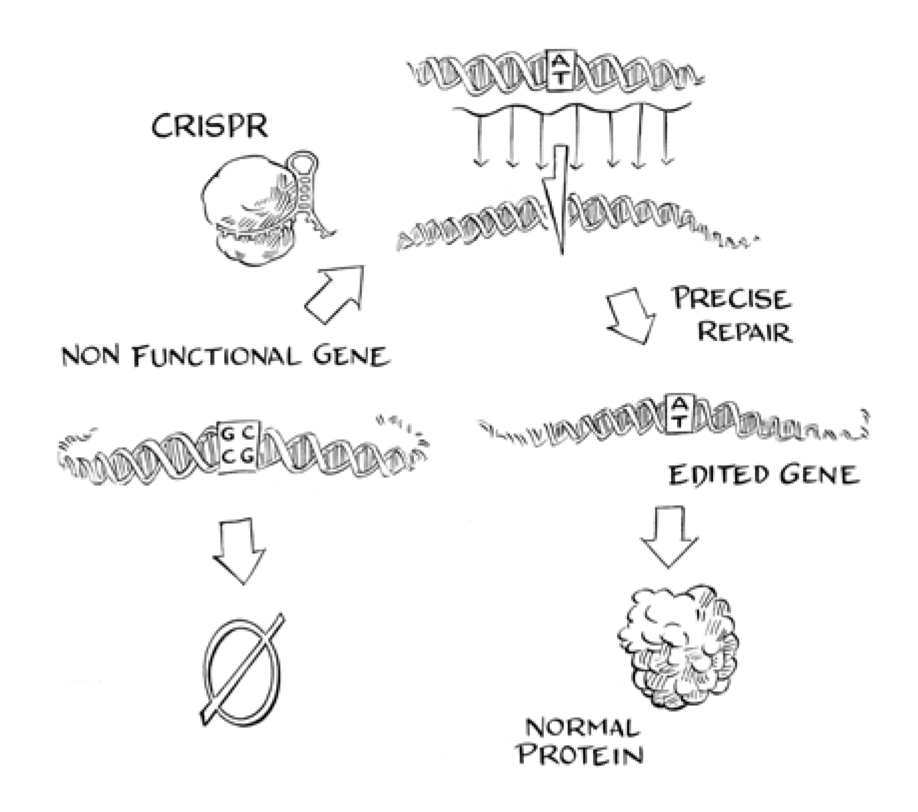
بمرور الوقت في المختبرات المختلفة التي قامت بتحسين تصميم واعداد كرِسپَر. في دراسة جامعة تكسَس كان 11% من ذرية الفئران كلها من ألبينو، وكشفت صور فضلات تلك الدرص عن كومة ملح وفلفل، كان الثاني أكثر من الأول بقليل. بالكاد بعد عام تقريبا، كرّر فريق بحث ياباني نفس التجربة ولكن مع بعض التعديلات الطفيفة التي حققت كفاءة عالية بلغت 97% من الدرص؛ أي 39 من أصل 40 درصا كان مظهرها الخارجي مشعّا ومتجانسا مع مظهر البينو. لقد غيرّ الفريق في غضون اسابيع التركيب الجيني الدائم بشكل دقيق لجيل كامل من الحيوانات وجميع نسلها في المستقبل، بطريقة لم تقصدها الطبيعة أبدا.

الجينات القوية (ذات الضربة القاضية) هي مجرّد واحدة من العديد من ستراتيجيات تنقيح الجينات، التي اتقنها الباحثون من خلال استخدام تقنية كرِسپَر. في كثير من الأحيان يحتاج المهندسون الوراثيون للقيام بعمل أفضل من إجراء طفرة عشوائية لجين باستخدام حمض نووي عشوائي خلاال عمليات الحقن أو الحذف. وبعد كلّ شيء، فإنّ الهدف الرئيسي لتنقيح الجينات، على الأقلّ في ظروف التطبيق الطبي، أي علاج الأمراض الوراثية، وغالبيتها نشأت من طفرات وراثية عطلت الجينات الحرجة Inactivate Critical Genes. في مثل هذه الحالات، سيكون الحلّ هو التخلص من الجينات عديمة الوظيفة Nonfunctional Genes، لأنّ المرضى بالفعل يعانون من تبعية هذه الجينات. ما يحتاجه العلماء هو وسيلة لاستهداف وتنقيح وتصحيح أيّ خطأ في الحمض النووي ناتج عن حرف واحد.

لحسن الحظ، تمتلك الخلايا آلية لأداء النوع الثاني من الإصلاح بدقة أكثر وبتحكّم يتجاوز مجرّد اللصق في كسر الحمض النووي مرّة بعد أخرى. بدلا من الإنضمام الى شرائح الحمص النووي خارج التسلسل، يوفّر هذا الوضع البديل مسار تنقيح الجينات المبكّر، الذي استخدمه الباحثون لمصلحتهم، حيث يكون إنضمام الشرائح حصريا Exclusively Rejoins Segments الى شرائح متشابهة في التسلسل. يفسّر هذا الإنتقاء المصطلحات المرادفة، التي تشير الى هذه العملية؛ إعادة التركيب المتماثل

والإصلاح المتماثل الموجّه *Homologous Recombination* and *Homology-Directed Repair*..

تشبه إعادة التركيب المتماثل طريقة تجميع المصور لثلاث صور متداخة ليخلق منها منظر پانارووما Landscape Panorama. للحصول على محاذاة مناسبة بشكل صحيح، يجب أن تتداخل بشكل صحيح المناطق الخارجية من وسط الصورة مع المناطق الداخلية للصور الخارجية The Outer Regions of the Middle Photo and the Inner Regions of the Outer Photos. إذا كان الجزء الوسط من الپانارووما مقطوعا أو تالفا، يمكن أخذ نسخة مكرّرة من الصورة الوسطى واستخدام نفس مبدأ المطابقة



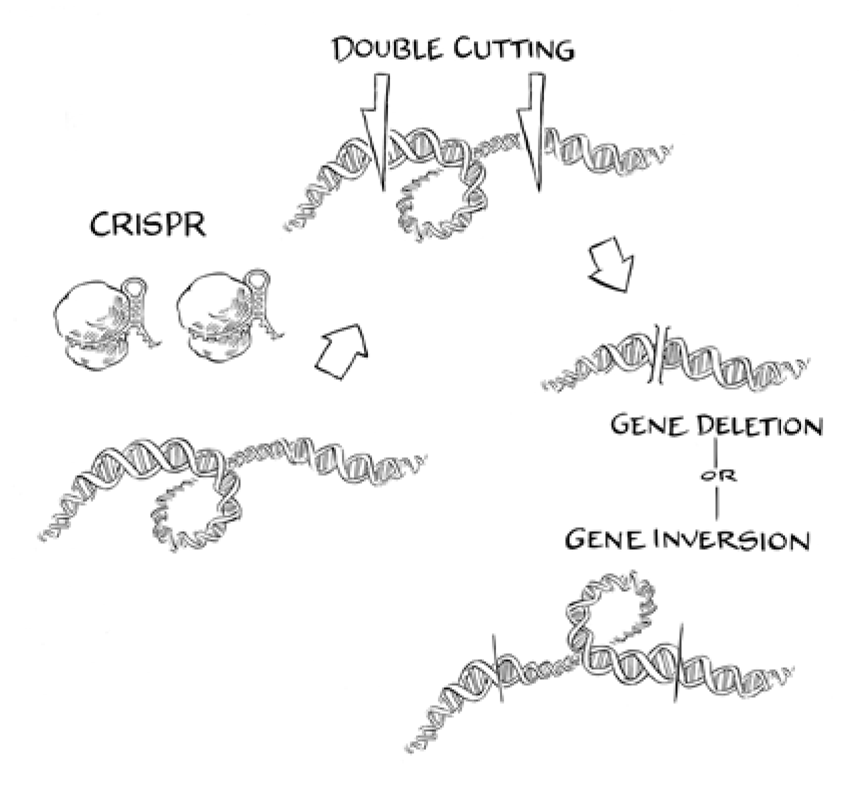
إعادة التركيب المتماثل باستخدام تقنية كرِسپَر

لإعادة بناء الپانارووما مجدّدا. وإذا تغيّر المشهد الواقعي، مثلا بناء برج جديد أو سقوط شجرة كبيرة، يمكن تحديث الپانارووما بسهولة في صورة جديدة باستخدام نفس النهج.

وكما اتضح، تقوم الإنزيمات في الخلية بانواع متماثلة من عمليات القصّ واللصق على الپاناروما، التي هي الحمض النووي. إصلاح الخيار، الذي سمعناه بالفعل، هو الإلتصاق القابل للخطأ الذي يحدث عندما تواجه الخلايا كروموزوما مكسورا وإعادة الصاقه بشكل عشوائي، على غرار إعادة تجميع مشهد الپاناروما عندما

تفتقر الى جزء من المشهد. ولكن حين تواجه الخلية كروموزوم مكسورا بالإضافة الى قطعة ثانية من الحمض النووي وتطابق النهايتين المكسورتين، وهو نموذج الإصلاح الذي يشبه الى حدّ كبير نموذج الصور المتكررة في مشهد الپارانوما، يُصبح خيار الإصلاح هو الأفضل. يُلصق جزء الحمض النووي في الكروموزوم المكسور مع الحفاظ على التداخل المثالي بين النهايات المتطابقة. تعني هذه الستراتيجية أنّه يمكن أن تكون الطفرات الجينية الضارة في الموقع المستهدف أو بالقرب منه. يتمّ استبدال الحمض النووي الدائم المتضرّر بآخر جديد وسليم. ما دام الباحثون يدمجون كرِسپَر مع قوالب الإصلاح المتوافقة مع منطقة الجين المكسور، ستلتقط الخلية بكلّ سرور الجزء البديل السليم كي تستخدمه لإصلاح الضرر.

بالإضافة الى تعديل الجينات بطرق خفيّة، من خلال التعرض للخطأ (الإصلاح غير المتماثل) أو إصلاح دقيق (الإصلاح المتماثل)، استخدم الباحثون كرِسپَر لتقطيع أو قلب مساحات كبيرة من الحمض النووي، ممّا يسمح بتغيير منطقة أكبر بكثير من الجينوم. تأخذ الطريقة الإستفادة من حقيقة أنّ الخلايا ستفعل أيّ شيء تقريبا للحفاظ على سلامة الكروموزوم. وعن طريق تسليح Cas9 مع جهازي RNA المختلفين، هناك أدلة عن تمكن الباحثين من برمجة كرِسپَر لتقطيع الكروموزوم في



حذف الجينات أو عكس توجّهها باستخدام كرِسپَر

جينين متجاورين، كي تنجو الخلية من الهجوم عن طريق إعادة تجميع الكروموزوم بإحدى الطرق الثلاث.

مع تضاعف عدد الحمض النووي المكسور الذي تصير اليه الخلية، فإنّ أحد الخيارات هو أن يُركل اصلاح الإنضمام الى ترس عال واصلاح كلي الموقعين المتضررين بشكل متزامن عن طريق لصق كلّ شيء معا. وعلى أيّة حال، في الغالب تكون الفرصة لإجراء هذا الإصلاح ضيقة، بسبب الحركة المستمرة للجزيئات في داخل الخلية. إذا كان القطع ينشر الحمض النووي بعيدا بين طرفيه، تستقر الخلية على الخيار الثاني. وفيه يتمّ ترك المقطع المتداخل خارجا ويتم لصق الأطراف الخارجية المكسورة معا مرّة اخرى. وضع الإصلاح هذا يمكن مقارنته بكيفية إزالة منقحي الأفلام Film Editors في المدرسة القديمة لمشاهد من فلم معين. ببساطة، يقومون بقصّ شريط الفلم في مكانين؛ بداية المشهد ونهايته. يُرمى الجزء غير المرغوب فيه جانبا وتُلصق النهايات الجديدة سوية.

يتضمن خيار الإصلاح الثالث قلب الحمض النووي المتداخل كقطعة واحدة. في هذه الحال، يتزاحم الجزء المقطوع من الحمض النووي في الداخل، بحيث يظلّ في مكانه تقريبا ولكنه ينقلب من جهة لأخرى. لذا تصبح الواجهة الأمامية هي المكان الذي كان اعتاد أن يكون في الخلف والعكس صحيح. ستعيد نفس الإنزيمات التي تسهّل اصلاح الإنضمام النهائي الى توصيل القطعة المفقودة بشكل اعمى، بغض النظر عن اتجاهها.

هناك فئة اخرى من تطبيقات كرِسپَر لا تحتوي على أيّ شيء للقيام بتنقيح الجينات. بدلا من استخدام قدرة كرِسپَر على قطع الحمض النووي، يكسر العلماء الأداة حرفيا Literally Break the Tool بشكل متعمّد. يعطلون المقصّ الجزيئي ويمكنهم إدارة الجينوم من بعيد، ليس عن طريق تنقيح الحمض النووي الخاص به بشكل دائم، ولكن بواسطة تغيير الطريقة التي يتمّ بها تفسير الحمض النوي وترجمته والتعبير عنه، تماما مثل الخيوط غير المرئية للمشاهدين، التي تمنح مُلاعب الدمى المتحركة Marionettist (المارونيت) سيطرة شبه كاملة على أفعال الدمى وحركاتها. تسمح هذه النسخة غير المقطوعة من كرِسپَر للعلماء توجيه سلوكيات الخلية ومخرجاتها Behaviors and Outputs of the Cell.

تمّ بالفعل وضع الأساس لوظيفة ملاعبُ الدمى في وقت مبكّر في بحث مختبري حول CRISPR-Cas9. تتكوّن البروتينات عادة من مئات الى آلاف لبُنات بناء الأحماض الأمينية، والغالبية العظمى منها لتحديد الأبعاد الثلاثية الكلية لشكل البروتين. يُساهم فقط عدد قليل من الأحماض الأمينية في المجموعات الكيميائية الحرجة، التي تمكّن الإنزيم من تحفيز تفاعلات محدّدة. كان مارتن جِينك أوّل من وصف وظيفة كاس9 البايوكيميائية، كما اوضح بالضبط الأحماض الأمينية للإنزيم المشقوق كيميائيا Chemically Cleaved أو المقطع Sliced بصرف النظر عن كلّ خيط من الحلزون المزدوج للحمض النووي. وعن طريق تحوير تلك الأحماض الأمينية، ابتكر جِينك نسخة من كاس9 فقدت تماما قدرتها على قطع الحمض النووي، ولكن بشكل ملحوظ، لا يزال بإمكانها التفاعل مع دليل RNA وتلتصق

بإحكام بتسلسل الحمض النووي المطابق. لقد كسرنا مركب التحفيز الأساسي Catalytic Core، لكنّ كاس9 المعطّل لا يزال يحتفظ بجزء من وظيفته. يمكنه تعقب وتحديد تسلسل الحمض النووي في الجينومات ولكنّه لا يمكنه تقطيعه. تمّ نشر بحث مماثل من قبل فِرَجينيوس سِكسنيس وزملائه.

إفتتح ستانلي كي، الحاصل على شهادة الدكتوراه من جامعة كالِفورنيا في بِركلي مختبرا خاصّا في مدينة سان فرانسسكو بالإشتراك مع جَوتَثن وايزمَن ووِندِل ليم. وكلاهما استاذان في جامعة كالِفورنيا في المدينة المذكورة. أظهر ستانلي أنّ نسخة معطلة من كرِسپَر Deactivated Version of CRISPR لها استخداماتها الخاصة للتلاعب بالجينوم. بدلا من إدخال تغييرات وراثية دائمة عن طريق تنقيح الحمض النووي، سمح كرِسپَر المعطل للعلماء إجراء تغييرات مؤقتة لن تغيّر المعلومات الجينية الأساسية للخلية، لكنّها مع ذلك تؤثر على كيفية التعبير عن المعلومات الجينية. على وجه الخصوص، اصبح كرِسپَر وحدة تحكّم في التعبير الجيني -Gene Expression Controller يمكن أن تشغّل الجينات أو توقيف تشغيلها Genes On or Off Turn وتحريكها للأعلى أو الأسفل، مثل مفتاح لضبط الإضاءة بشكل خافت أو مشعّ.

يعمل نظام كرِسپَر المعطل مثل حزمة جزيئية Molecular Packhorse. بدلا من استهداف جينات معينة بهدف نهائي هو قطع الحمض النووي، يجمع العلماء كاس9 أو دليل الحمض النووي الريبي مع حمولات الپروتين. ومن ثمّ يقوم برنامج كرِسپَر بنقل هذه الحمولات الى جينات معينة في الخلية. تتكوّن حمولة الپروتين
من الجزيئات التي تؤثر على كيفية عمل تعبير الجينات، إما "إضاءة" أو "تعتيم" ناتجها الوظيفي.

التحكّم في التعبير الجيني، المدخلات المعقدة والمتداخلة التي تتحكّم في وقت ومدة المعلومات الجينية في شكل الحمض النووي وتتحوّل الى پروتين، يمكن القول إنّ التحكم المذكور مهمّ للبايولوجيا مثل أساس المعلومات الجينية

نفسها. يحتوي جسم الإنسان على ما يقرب من 50 تريليون خلية تقريبا، تحتوي على نفس الجينوم. ومع ذلك فهي شديدة التنوّع، وانواع الخلايا لها اشكال واحجام فريدة يتمّ ترتيبها بشكل معقد في الأعضاء التي لها خصائص ووظائف مختلفة. تحمل بعض الخلايا مسببات الأمراض Pathogens في الدمّ والبعض الأخر يتوسّع ويتقلص لضخّ الدمّ لكافة اجزاء الجسد. البعض الآخر منها يخزن الذكريات في نظام الجهاز العصبي المركزي. الشيء الوحيد الذي يميّز الخلايا المناعية وخلايا القلب وخلايا الدماغ هو النمط الدقيق للتعبير الجيني، الذي أنشأها. علاوة على ذلك، فإنّ الطفرات الجينية Genetic Mutations، التي تسبب السرطان والمرض في كثير من الأحيان، لها آثارها الوخيمة، ليس لأنّها تعطل الجينات تماما، ولكن لأنّها تجعل الجينات تعبّر عن نفسها بطريقة خاطئة.

إنّ القدرة على التنشيط أو التدخّل في التعبير الجيني هي تقريبا قويّة مثل القدرة على تعديل الجينات نفسها تصوّر أنّ الخلية كأكبر سيمفونية في العالم، تتكون من أكثر من 20 ألف عازفا يعزفون على آلات موسيقية مختلفة. في الخلية السليمة التي تعمل بشكل طبيعي، فإنّ الأصوات السمفونية المختلفة تكون متوازنة ومتناسقة تماما. في حالة السرطان الخبيث مثلا، يتم تعطيل هذا التوازن والتوافق في الخلايا المصابة بحيث تعزف بعض الآلات بصوت عال نشاز وتعزف الأخرى بصوت خافت للغاية. في بعض الأحيان، يكون تنقيح الحمض النووي أيضا نهجا فظا Too Crude لإعادة السمفونية الى حالتها الطبيعية، بحيث تؤدي الى إزالة الآلات أو استبدالها تماما. يوفر نظام كرِسپَر طريقة لضبط الآلات الموسيقية في الأوركسترا، بمعني أيّ جين في الجينوم بدقة وحساسية بالغتين.

نتيجة التسلح بمجموعة أدوات كرِسپَر الكاملة، يمكن للعلماء الآن بذل الجهود من أجل السيطرة شبه الكاملة على كلّ من تكوين الجينومات وما تنتجه. سواء تمّ ذلك من خلال ربط طرف غير دقيق أو دقيق في عملية إعادة التركيب المتماثل Homologous Recombination، بقصّة واحدة، أو عدة قصّات أو حتى بدون قطع على الإطلاق، فإنّ نطاق الإحتمالات هائل. وبالمثل فإنّ وتيرة تزايد أدوات التنمية لا تتباطأ. قام المهندسون الوراثيون

ببناء فلورسنت يصدره كرِسپَر بحيث يكون التنظيم ثلاثي الأبعاد قادرا على تصوّر الجينات داخل الخلايا، لكي تستهدَف إصدارات الحمض النووي الريبي الحامل للرسائل mRNA بدلا من الحمض النووي، ممّا يتيح نوعا فريدا من التحكّم الجيني. الإصدارات التي تقدم سجل الشفرة Barcodes، تسمح للباحثين بتسجيل تاريخ الخلية مباشرة بلغة الحمض النووي. وغالبا ما تبدو مثل هذه التطبيقات في هندسة الجينومات التي أتاحها كرِسپَر محدودة فقط من خلال خيالنا الجماعي. في ضوء هذا التنوّع المذهل، اعتقد أنّني واثقة من القول بأنّ كرِسپَر سيصبح أداة اختيار لكافة علماء الأحياء، بغض النظر عن مجالات تخصّصهم الدقيق.

لقد كان من المبهج رؤية كلّ هذه التقنيات ذات الإحتمالات المذهلة تؤتي ثمارها من خلال جهود بضع عشرات من العلماء فقط في البداية، ومن ثمّ المئات والآلاف ثمّ المزيد والمزيد من الباحثين الذي اعتمدوا ولا يزالون على أدوات كرِسپَر. كما يعلم أيّ مخترع أو مبتكر الشعور بالرضاعندما يتبنى الآخرون اختراعا جديدا لا مثيل له. التبنّي على نطاق واسع هو ايضا اسرع طريق للتكنولوجيا كي يتم صقلها وإعادة تصوّرها بسرعة.

كان الإنفجار المذهل المفاجئ للبحث في تقنية كرِسپَر نتيجة جزئية لقدراته المتنوعة كما هو نتيجة لمداه المذهل. لقد توسّعت مجموعة أدوات كرِسپَر لحدّ أنّه لم يعد هناك حرف من الحمض النووي في الجينوم ولا الجين أو مجموعة جينات بعيدة المنال، كما سأوضح في فصول القسم الثاني. إنّ استغلال هذه القوة في البشر يعد بإعادة تشكيل علاج السرطان والأمراض الوراثية. وتطبيقاته على النباتات والحيوانات سيوفر فرصا لتحسين انتاج الغذاء والقضاء على بعض مسبّبات الأمراض، وحتى إحياء الأنواع المنقرضة. فلا عجب أنّه بعد بضعة أشهر من ظهور التقارير الأولى عن تنقيح الجينات باستخدام كرِسپَر، توقعت مجلة فوربز أنّ هذه التكنولوجيا سوف تغيّر التكنولوجيا الحيوية الى الأبد.

غير أنّ السبب الحقيقي وراء انفجار كرِسپَر في مجال التكنولوجيا الحيوية، كان هذه القوة والحيوية منخفضة التكلفة وسهولة الإستخدام. لقد

جعل كرِسپَر تنقيح الجينات متاحا لجميع العلماء. الأدوات السابقة في المقام الأول وهي ZFNs وTALENs كانت صعبة التصميم ومكلفة للغاية. لهذا السبب، كان العديد من المختبرات، بما في ذلك مختبري، غير راغبة فيها لمواجهة تحديات البحث باستخدام التنقيح الجيني. ومع تقنية كرِسپَر، أمكن للعلماء بسهولة تصميم نسخ لاستهداف الجينات التي تحضى باهتماماتهم، وإعداد پروتين كاس9 المطلوب وتوجيه الحمض النووي الريبي وتنفيذ التجارب بأنفسهم باستخدام تقنيات قياسية Standard Techniques. كلّ ذلك في غضون أيام قليلة ودون الحاجة الى أيّة مساعدة خارجية. الشيء الضروري الوحيد للبدء هو نسخة أساسية من كرِسپَر تحتوي على الكروموزوم الإصطناعي أو الپلازميد Plasmid. تمّت تلبية هذه الحاجة بشكل ملائم على نطاق واسع من قبل منظمة Addgene غير الربحية. وهي ناجحة للغاية ومستودع للپلازميد وخدمات توزيعه.

إنّ عمل آدجين في خزن الپلازميدات وتوزيعها يشبه عمل شركة Netflix، التي لا تصنع الأفلام لكنّها تعرضها للمشاهدة مقابل رسوم معينة. أرسلنا أنا ومارتن في البداية مقالتنا عن كرِسپَر ونسخة منه ومن الپلازميدات الخاصّة به الى منظمة آدجين من أجل حفظها، مثل استديوهات الأفلام التي ترخّص افلامها لنتفلكس. تقوم كثير من المختبرات البحثية الأخرى التي تنتج پلازميدات كرِسپَر بنفس الشيء. تتابع آدجين بدقة الپلازميدات المتوفرة لديها وتعلن عن مواصفاتها الدقيقة على موقعها في الإنترنت. تصنع الآلاف من النسخ المكررة التي يمكن توزيعها على العملاء المتحمّسين. كانت تكلفة المختبرات الأكاديمية في عام 2016، فقط 65 دولارا لكلّ پلازميد. عن طريق تخفيف العبء عن منتجي الپلازميد وتلبية الطلبات منها، ساعدت آدجين في التأكّد من أنّ أيّ اكاديمي أو مختبر غير ربحي في العالم يحصل على مواد البحوث من أجل تجاربهم الخاصة التي يحتاجونها، بما في ذلك اللازمة لتوظيف تقنية كرِسپَر. في عام 2015 وحده، شحنت آدجين حوالي 60000 من پلازميدات كرِسپَر للباحثين في أكثر من 80 دولة مختلفة.

كما ساعد التطوّر في ميدان الكومبيوتر في تنقيح الجينات وجعله أسهل من أيّ وقت مضى، وذلك باستخدام خوارزميات متقدمة Advanced Algorithms تتضمن مبادئ التصميم ذات الصلة. ومن هذه التصميمات ذات الصلة بتفسير البيانات التجريبية من المؤلفات العلمية حول انواع تسلسلات الإستهداف، التي تعمل أفضل من غيرها. وأيضا حزم البرامج المختلفة Various Software Packages، التي تقدّم للباحثين طريقة آلية مكوّنة من خطوة واحدة لبناء أفضل إصدار من كرِسپَر لتعديل جين معيّن. وبعيدا عن جعل العلماء أكثر كسلا، مكّنت هذه الخوارزميات من اجراء تجارب التحرير الجيني المعقدة والمتطوّرة حتى الآن. مثلا، تصميم وتنفيذ شاشات على نطاق الجينوم بحيث يتمّ استغلال تقنية كرِسپَر لتعديل كلّ واحد من الجينات في الجينوم.

اليوم وبفضل ميّزات كرِسپَر، يمكن للعالِم الطموح أن يحقق عن طريق التدريب الأساسي على هذه الميّزات أن يخلق المآثر، التي كان يمكن أن تكون مجرد تصورات قبل بضع سنوات فقط. لقد اصبح كرِسپَر مجرد منشار قديم في مجال بحوثنا الشابة. ما كان يتطلب سنوات من العمل في علم الأحياء المتطور، يمكن الآن لطالب في مرحلة الدراسة الثانوية إجراءه في المختبر في أيام. إقترح بعض الخبراء أنّه باستخدام أدوات اليوم، يمكن لأيّ شخص اعداد مختبر كرِسپَر مقابل 2000 دولارا فقط. ويتنبأ آخرون بارتفاع عدد القراصنة البايولوجيين والمتحمّسين للتكنولوجيا، الذين يأملون في المشاركة في تنقيح الجينات المعتمدة على كرِسپَر في منازلهم. كان كرِسپَر نجم مشروع تمويل جماعي جمعنا فيه أكثر من 50 ألف دولارا لتوليد وتوزيع مجموعات تنقيح جينات DIY مقابل 150 دولارا. تلقى المتبرّعون "كلّ شيء يحتاجونه لإجراء تعديلات دقيقة على الجينوم في البكتريا، في منازلهم."

لقد اتاحت تقنية كرِسپَر تنقيح الجينات للجماهير وهي على أهبة الإستعداد لتحويل هذه الممارسة، التي كانت محصورة بفئة معينة الى هواية أو حرفة، تماما مثل صناعة البيرة في المنزل. (في الواقع يتم تعديل جينوم

الخميرة لعمل نكهات جديدة من البيرة هو أحد الإستخدامات المثيرة للإهتمام وغير المتوقعة، التي صادفتها، من اعتماد كرِسپَر.) من نواح كثيرة هذا مثير، ولكن هناك أيضا شيء مقلق بشأن الإنتشار السريع لقوة هذه الأداة.

صحيح أنّ إضفاء الطابع الديمقراطي على تقنية كرِسپَر سوف يؤدي الى تسريع عمليتي البحث والتطوير اللتين أشرت اليهما في هذا الفصل. ولكنّه سيقود أيضا لاستخدامات هذه التكنولوجيا، التي لم يتمّ إعداد الناس لها بعد، والتي لا يمكن احتواء أثرها داخل المختبر. العلماء في شتّى انحاء العالم بدأوا بالفعل استخدام تقنية كرِسپَر على أنواع اخرى من الأحياء بطرق تتحدّى الخيال. ولن يمرّ وقت طويل قبل أن يحضى الجينوم البشري بنفس هذه المعاملة.

كيف نبدأ حتى في الموازنة بين تكاليف ومزايا العبث بالشفرة الجينية الخاصة بنا نحن البشر؟ هل سنكون قادرين على الإتفاق بصدد الطريق الصحيح لاستخدام تقنية كرِسپَر، وهل سنتمكن فعلا من منع إساءة استخدامها؟

مع اتقاننا لقانون الحياة، يأتي مستوى من المسؤولية، التي نحن كأفراد وكجنس، غير مستعدّين لها بشكل مؤسف. في الجزء الثاني من هذا الكتاب، سأستكشف بعض المعضلات، التي نشأت نتيجة لثورة كرِسپَر، بالإضافة الى ما لا يُصدّق من الفرص الخيّرة، التي نتجت عنها. إنّ موازنة الأخطار متأصّلة في تقنية كرِسپَر ضدّ مسؤولية استخدام هذه القوة لغير صالح البشرية وكوكبنا، وستكون بمثابة اختبار آخر لا مثيل له. ومع ذلك يجب علينا اجتياز هذه المحنة، بالنظر الى مخاطرها. ببساطة ليس لدينا بديل.

مصادر وحواشي الفصل الرابع
COMMAND AND CONTROL

*Virginijus Siksnys and colleagues published a*91
G. Gasiunas et al.,*similar paper to ours in the fall of 2012:*
“Cas9-crRNA Ribonucleoprotein Complex Mediates Specific
Cleavage for Adaptive Immunity in Bacteria,” DNA
Proceedings of the National Academy of Sciences of the
109 (2012): 86.*United States of America*

*a whopping five articles on CRISPR besides our own:*96
L. Cong et al., “Multiplex Genome Engineering Using
339 (2013): 819-23; P. Mali et*Science* CRISPR/Cas Systems,”
al., “RNA-guided Human Genome Engineering via Cas9,”
339 (2013): 823-26; M. Jinek et al., “RNA-*Science*
2*eLife* programmed Genome Editing in Human Cells,”
(2013): e00471; W. Y. Hwang et al., “Efficient Genome
*Nature*Editing in Zebrafish Using a CRISPR- Cas System,”
31 (2013): 227-29; S. W. Cho, S. Kim, J. M. Kim*Biotechnology*
and J.-S. Kim, “Targeted Genome Engineering in Human
*Nature*Cells with the Cas9 RNA-guided Endonuclease,”
31 (2013): 230-32; W. Jiang et al., “RNA-*Biotechnology*

guided Editing of Bacterial Genomes Using CRISPR-Cas
31 (2013): 233-39.*Nature Biotechnology*Systems,”

H.*generation of gene-edited mice using CRISPR:* 97
153*Cell* Wang et al., “One-Step Generation Engineering,”
a research team at the University of(2013): 910-18. 104
S.-T. Yen et al., “Somatic Mosaicism and Allele*Texas:*
Complexity Induced by CRISPR/Cas9 RNA Injections in
*Developmental*Mouse Zygotes,”

393 (2014): 3-9.*Biology*

*a Japanese research team repeated the same*104
G. A. Sunagawa et al., “Mammalian Reverse*experiment:*
as a Short-Sleeper*Nr3a* Genetics Without Crossing Reveals
14 (2016): 662-77.*Cell Reports* Gene,”

*Similar research was published by Virginijus*109
Gasiunas et al., “Cas9-crRNA*Siksnys and colleagues:*
Ribonucleoprotein Complex Mediates Specific DNA
Cleavage.”

*deactivated version of CRISPR had its own uses for*109
L. S. Qi et al., “Repurposing*manipulating the genome:*
CRISPR as an RNA-Guided Platform for Sequence-Specific
152 (2013): 1173-83; L. A.*Cell* Control of Gene Expression,”
Gilbert et al., “CRISPR-Mediated Modular RNA-Guided
154 (2013):*Cell* Regulation of Transcription in Eukaryotes,”
442-51.

M.*this technology would change biotech forever:* 111
Herper, “This Protein Could

March 19,*Forbes,* Change Biotech Forever,”
2013,www.forbes.com/sites/matthew

herper/2013/03/19/the-protein-that-could-change-biotech-forever/#7001200f473b.

*to researchers in over eighty different countries:*112
H. Ledford, “CRISPR: Gene Editing Is Just the Beginning,”
March 7, 2016.*Nature News,*

K.*anyone can set up a CRISPR lab for just $2,000:* 113
Loria, “The Process Used to Edit the Genes of Human Embryos Is So Easy You Could Do It in a Community Bio-
May 1, 2015.*Business Insider,* Hacker Space,”

*“everything you need to make precision genome*113
J. Zayner, “DIY CRISPR Kits,*edits in bacteria at home”:*
Learn Modern Science by Doing,”
www.indiegogo.com/projects/ diy-crispr-kits-learn-modern-science-by-doing#/.

*editing the yeast genome to make new flavors of*113
E. Callaway, “Tapping Genetics for Better Beer,”*beer:*
535 (2016): 484-86.*Nature*

القسم الثاني
المهمّة (The Task)

الفصل الخامس
مخلوقات كرِسپَر (THE CRISPR MENAGERIES)

يُطرح الآن في الأسواق محصول طماطة معدّل وراثيا ينضج ببطء لأشهر ويحافظ على مكوناته الغذائية لفترة أطول، وفي نفس الوقت يقاوم التلف والتعفن. وهناك محاصيل نباتية تتحسّن مع تغيّر المناخ وتقاوم الجفاف. يوجد ايضا بعوض غير قادر على نقل الملاريا وكلاب مفتولة العضلات الضخمة، بشكل يجعلها مخيفة للغاية حين تكون برفقة الجنود والشرطة. وأيضا هناك ابقار لم تعد تنمو قرونا لا فائدة تُرجى منها.

قد تبدو هذا الكائنات بعيدة المنال، لكنّها في الواقع موجودة بفعل تنقيح الجينات. وهذه هي مجرّد البداية. وأنا أكتب هذا، يشهد العالم من حولنا احداثا بفعل ثورة كرِسپَر، سواء كنّا مستعدين لذلك أم لا. في غضون السنوات القليلة التالية، ستوفّر هذه التكنولوجيا الحيوية الجديدة محاصيل ذات انتاجية أعلى وثروة حيوانية أكثر صحّة ومزيدا من الأطعمة المغذيّة. في غضون بضعة عقود قد يكون لدينا خنازير مهندسة وراثيا يمكن أن تقوم مقام الناس المتبرعين بالأعضاء البشرية. كما يمكن أن نتوقع عودة الماموث الصوفي والسحالى المجنحة ونوع فريد من وحيد القرن، للحياة بعد انقراضه منذ آلاف السنين. ولست اقصد بذلك أيّ مزاح.

وممّا يدهشني أن أدرك أنّنا على اعتاب حقبة جديدة من تاريخ الحياة على الأرض، وهو عصر يمارس فيه البشر حياة غير مسبوقة ومستوى من السيطرة على التركيب الجيني للأنواع التي شاركتنا العيش على سطح هذا الكوكب. لن يمرّ وقت طويل قبل أن تسمح لنا تقنية كرِسپَر بإحناء الطبيعة

لإرادتنا بالطريقة، التي حلم بها البشر منذ عصور ما قبل التاريخ. عندما يتمّ توجيه هذه الإرادة نحو شيء بناء، فإنّ النتائج قد تكون رائعة، ولكنها قد تكون غير مقصودة أو حتى تسبّب العواقب الوخيمة.

بدأ الشعور بالفعل بتأثير النباتات والحيوانات المعدّلة وراثيا على المجتمع العلمي. على سبيل المثال، سخّر الباحثون تقنية كرِسپَر لتوليد نماذج حيوانية لأمراض بشرية أكبر بكثير في الدقة والمرونة من ذي قبل، ليس فقط في الفئران ولكن في أيّ مكان آخر من الأفضل أن تظهر الحيوانات فيه المرض موضع الإهتمام، سواء كان ذلك من قبيل التوحد عند القردة ومرض الپاركنسُن لدى الخنازير والإنفلونزا بين القوارض. واحدة من أكثر الجوانب المثيرة للإهتمام في تقنية كرِسپَر، هي الطريقة التي يمكن بها دراسة السمات الفريدة لبعض الكائنات الحية، مثل تجديد الأطراف في السَلمندَر Salamanders المكسيكي والشيخوخة في اسماك كِلي Killifish وتطور الهيكل العظمي لدى القشريات Crustaceans. أنا أحب الملاحظات والصور، التي يبعثها لي الزملاء وهم يصفون تجارب كرِسپَر الخاصّة بهم؛ انماط اجنحة الفراشات الجميلة والخميرة المُعدية Infectious Yeast، التي تمّ تشريح قدرتها على غزو الأنسجة البشرية على مستوى جينات الفرد. تكشف هذه الأنواع من التجارب عن حقائق جديدة حول العالم الطبيعي وحول التشابه الجيني، الذي يربط جميع الكائنات الحية سويّا. إنها نتائج مثيرة للغاية بالنسبة لي.

في الطرف الآخر من الطيف، توجد تطبيقات لتنقيح الجينات تقرأ عنها وكأنّها قصص الخيال العلمي أكثر من محتويات مجلة علمية. على سبيل المثال، اندهشت عندما علمت أنّ العديد من فرق البحث تستخدم كرِسپَر "لإضفاء الطابع الإنساني"على جينات مختلفة في الخنازير على أمل أن تحلّ مشكلة المتبرعين باعضاء الجسم، وانقاذ حياة المرضى عن طريق نقل الأعضاء "المزروعة" في الخنازير (أو الحيوانات الأخرى) لمن يحتاجها من البشر Xenotransplantation. وفي علامة على انواع من التغيّرات الجمالية للحيوانات، التي اصبحت ممكنة الآن، استخدمت الشركات تقنية

تعديل الجينات لخلق حيواانات أليفة مصممة جديدة كالخنازير الصغيرة Micropigs، المعدّلة جينيّا والتي لا يمكن أبدا أن تنمو أكبر من الكلاب صغيرة الحجم. وفي صفحة مأخوذة مباشرة من أحد المشاهير امتياز تحويل كتاب الى فلم خيال علمي، تسعى بعض المختبرات الى اقامة مشروع باسم De-Extinction، وهو ليس أقل من إعادة الأنواع المنقرضة للحياة مرّة أخرى من خلال الإستنساخ والهندسة الوراثية. صديقتي بَث شَپيرو، الأستاذة في جامعة كالِفورنيا فرع مدينة سانتا كروز، متحمّسة لاستخدام هذه الستراتيجية لاعادة تكوين انواع منقرضة من الطيور لهذا الغرض ودراسة علاقتها بالأنواع الحديثة. وعلى نفس المنوال، هناك جهود قائمة بالفعل لتحويل جينوم الفيل الآسيوي الى جينوم الماموث الصوفي شيئا فشيئا باستخدام تقنية كرِسپَر.

من المفارقات أنّ التقنية المذكورة قد تتيح العكس، أي الإنقراض القسري لمسبّبات الأمراض غير المرغوب فيها. نعم، يوما ما قد يكون قريبا، سيتمّ توظيف هذه التقنية لتدمير انواع بأكملها. وهو تطبيق لم استطع فعله مطلقا وتخيلته عندما دخل مختبري لأوّل مرّة الى الحقل الناشئ حول انظمة المناعة التكيفية للبكتريا قبل 10 سنوات فقط.

بعض الجهود في هذه المجالات وغيرها من العالم الطبيعي، لها إمكانات هائلة لتحسين صحة الإنسان ورفاهيته. البعض الآخر من هذه الجهود تافهة أو غريبة الأطوار أو حتى خطيرة تماما. أصبحت تدريجيا على وعي متزايد بالحاجة لفهم مخاطر تنقيح الجينات، خاصة في ضوء الإستخدامات المتسارعة.

يمنحنا كرِسپَر القدرة على تغيير المحيط الحيوي الذي نعيشه بشكل جذري لا رجعة فيه، من خلال توفير طريقة لإعادة كتابة جزيئات الحياة ذاتها بأيّة طريقة نتمنّاها. لا أعتقد أنّه توجد في الوقت الحالي مناقشة كافية للإمكانيات التي يقدمها لنا كرِسپَر، الصالح منها والسيء. إنّها لحظة مثيرة في علوم الحياة، ولكن لا يمكننا السماح لأنفسنا بالإستحواذ عليها أو الإندفاع نحوها. من المهمّ أن نتذكّر أنّه في حين أنّ تقنية كرِسپَر هائلة وامكاناته لا

يمكن انكارها لتحسين عالمنأ، فإنّه من خلال العبث بالأسس الجينية لنظامنا البيئي قد تقود هذه العملية الى آثار غير مقصودة Tinkering with the Genetic Underpinnings of Our Ecosystem. تقع علينا مسؤولية النظر في التداعيات في التقدّم والمشاركة في مناقشات عالمية عامة وشاملة حول أفضل طريقة لتسخير تعديل الجينات في العالم الطبيعي، قبل فوات الأوان.

في عام 2004، حلّ فريق من العلماء الأوروپيين لغزا قديما واجه مزارعي الشعير. اكتشف الباحثون طفرات جينية جعلت النبات مقاوما للفطر الخبيث الذي يُعرف باسم الدقيق الأبيض Powdery Mildew، وهي آفة عاني المزارعون منها لفترة طويلة، خاصّة وأنّها اصابت اصناف الشعير النخبة في تلك القارة. يمكن ارجاع سلسلة الشعير المقاوم للفطريات الطافرة الى البذور التي تمّ جلبها من مخازن الحبوب في جنوب غرب إثيوبيا خلال الحملات الألمانية في افريقيا في اواخر ثلاثينات القرن الماضي. هناك في وقت ما بعد تدجين الشعير (منذ 10000 عاما)، ظهرت بشكل عفوي نسخة محوّرة من جين يُسمّى Mlo، وتمّ اختيارها من قبل الفلاحين الحريصين على زراعة النباتات الأكثر صحة والأعلى إنتاجية فقط.

هذه العملية التطوّرية التي تأثر بها الإنسان تبعتها طفرة طبيعية عن طريق الإنتقاء الإصطناعي بدلا من الإنتقاء الطبيعي وكيف تطوّرت الزراعة منذ آلاف السنين. كرائد زراعي، لاحظ لوثر بوربانِك في خطاب ألقاه عام 1901 أنّ الأنواع لم تكن ثابتة وغير قابلة للتغيير بل بالأحرى "مثل الپلاستك في أيدينا أو مثل الطين بيدي الخزاف أو الألوان على قماش لوحة الفنان، يمكن تشكيلها بسهولة، كما في أجمل الأشكال والألوان أكثر من أيّ رسام أو نحّات يأمل في انجاز عمله." في الحقيقة، اكتشاف الجين الواقي Mlo أنشأ طفرة في الشعير من الصنف الألماني بعد تعرّضه للأشعة السينية عام 1942. وجد العلماء أن تعرّض البذور للإشعاع (الأشعة السينية أو أشعة گاما، على سبيل المثال) أو ترطيبها Mutation-Inducing Chemicals

بالمواد الكيميائية المُسبّبة للطفرات، حين تتخلل الجينوم وتقطعه وتحدث الطفرات، التي يمكن من خلالها استنباط النباتات ذات السمات المرغوبة.

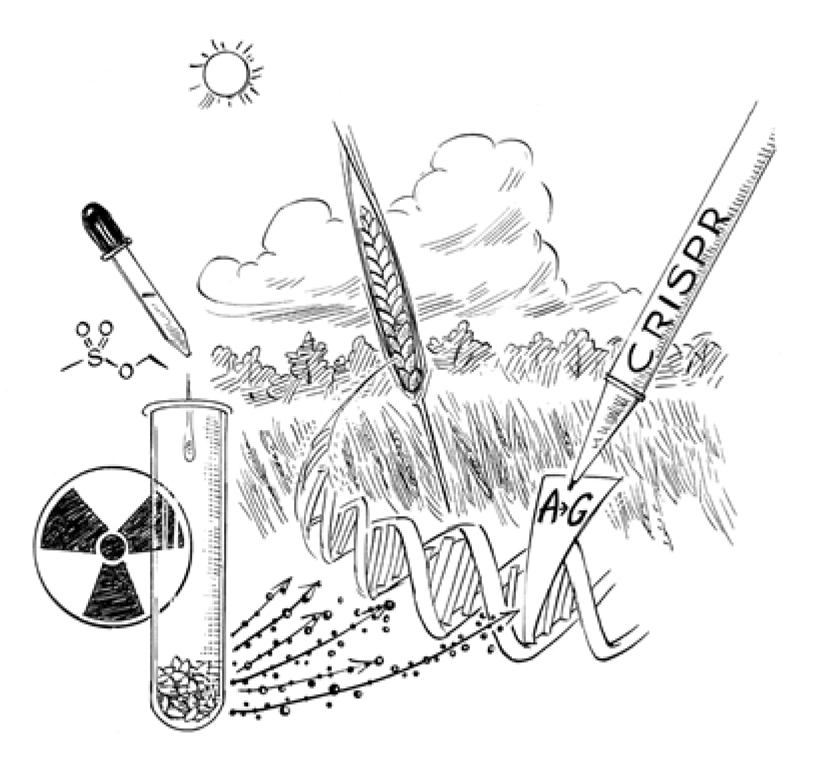
لقد اكتمل تغيير السلالات المتحوّلة الناتجة باستخدام هذه الأساليب وراثيا بطرق غير معروفة عبر مئات أو حتى آلاف من الجينات المختلفة. إذا حدث أنّ من بين تلك التغييرات الجينية العشوائية سلالات تشترك في طفرات مماثلة، كما هو الحال في جين Mlo، يمكن للنباتات الناتجة جميعا أن تمتلك السمة المرغوبة، وفي هذه الحالة الشعير المقاوم للفطريات. بعد مرور عقد من تحديد عام 2004 لطفرة Mlo الواقية في الشعير، تمّ ربط تعطيل نفس الجين بالدقيق الأبيض والمقاومة في العديد من النباتات الأخرى. أثار هذا الأحتمال المدهش امكانية حماية العديد من المحاصيل لمقاومة آفة الدقيق الأبيضPowdery Mildew بواسطة تغيير جين Mlo ذاته.

وهنا يكمن الوعد بتنقيح الجينات بالمقارنة مع الطرق التقليدية في الزراعة، بما في ذلك الطفرات الطبيعية والطفرات المُستحثّة باستخدام الأشعة السينية والمواد الكيميائية والتهجين بين مختلف انواع النباتات (التي تغمر الجينوم بآلاف الجينات الجديدة). لقد منحت تقنية كرِسپَر والتقنيات المماثلة العلماء مستوى من التحكّم في الجينوم لا مثيل له. وعن امكانات هذه التكنولوجيا في الميدان الزراعي، تمّ تسليط الضوء في ذهني في عام 2014. استخدم العلماء في الأكاديمية الصينية للعلوم، أدوات تنقيح الجينات، بما في ذلك كرِسپَر، لتغيير النسخ الست من جين Mlo في *Triticum Aestivum*، أي قمح الخبز. وهو أحد أهمّ المحاصيل الأساسية في العالم. أصبحت النباتات التي تحتوي على جميع جينات Mlo الستة المتحولة مقاومة للعفن الدقيقي، وتلك نتيجة رائعة. وعلاوة على ذلك، لم يكن على الباحثين القلق حول الآثار الضارة أو غير المرغوب فيها لأيّة طفرات اخرى، لأنّ التنقيح اقتصر على جينات Mlo فقط. ولا يهمّ ما إذا كانت التغييرات المطلوبة هي جينات الضربة القاضية (كما في Mlo) أو تصحيح الجينات أو

إدخال جينات أو حذف أخرى، تمكّن العلماء من تغييرا لجينوم بحرف واحد وبدقة غير مسبوقة، والقيام بذلك في أيّ جين وأيّ تسلسل للحمض النووي.

إنّ تعفّن البياض الدقيقي Powdery mildew هو مجرد مثال واحد على التحديات الزراعية، التي يمكن معالجتها باستخدام كرِسپَر. في السنوات القليلة منذ إنشاء هذه التقنية تمّ تسخيرها لتعديل الجينات في الأرز لمنحه الحماية ضدّ اللفحة البكتيرية Bacterial Blight. كما استخدم لتزويد الذرة وفول الصويا والبطاطس بمقاومة طبيعية لمبيدات الأعشاب. وايضا سُخِّرت لمعالجة إنتاج الفطر الميال الى التحمير والفساد السابق لأوانه Impervious to Browning and Premature Spoiling. استخدم العلماء تقنية كرِسپَر لتنقيح جينوم البرتقال الحلو. ويحاول فريق من الباحثين في كالِفورنيا تطبيق هذه التكنولوجيا لإنقاذ صناعة الحمضيات في الولايات المتحدة من مرض نباتي بكتيري يُسمّى Huanglongbing. وهذا اسم صيني يُترجم الى "مرض التنين الأصفر" الذي دمّر اجزاء من بساتين آسيا ويهدّد الآن البساتين في فلوريدا وتَكسَس وكالِفورنيا. في كوريا الجنوبية، يأمل العالم جين سو كِم وزملاؤه في تعديل جينات الموز بحيث يمكنهم أن يساعدوا في انقاذ صنف كافِندِش الثمين Prized Cavendish Variety من الإنقرا ض، نتيجة انتشار فطر مهدّد مدمّر في التربة. في أماكن أخرى يتلاعب الباحثون بإمكانية أدخال نظام كرِسپَر البكتيري بالكامل، والذي تمّت إعادة برمجته لتقطيع فايروسات النبات في المحاصيل الزراعية، ممّا يوفر لها مناعة جديدة تماما مضادة لأنظمة تلك الفايروسات.

أنا سعيدة بشكل خاص بالفرص المتاحة لاستخدام تعديل الجينات في انتاج اطعمة صحيّة. ويبرز هنا مثالان هما فول الصويا، الذي يوفّر حوالي 50 مليون طنّا من الزيت سنويّا. لسوء الحظ، يحتوي زيت فول الصويا على مستويات غير صحية من الدهون المتحولة، التي تمّ ربطها بارتفاع الكولوسترول وامراض القلب. ومؤخرا استخدم علماء الأغذية في شركة مِنِسوتا المسماة Calyxt تقنية TALEN لتنقيح الجينات وتغيير جينين من فول الصويا لتوليد بذور ذات انخفاض حادّ في الأحماض



طرق إدخال طفرات الحمض النووي في النباتات

الدهنية غير الصحيّة والدهون الكلية لمستوى يشابه مستوى زيت الزيتون. لقد أنجزوا هذا دون أن يتسبّبوا في إحداث أيّة طفرات غير مقصودة وبدون حقن أيّ حمض نووي أجنبي في الجينوم.

المحصول الثاني هو البطاطا، وهي ثالث أكثر المحاصيل الغذائية اهمية في العالم بعد القمح والرز. التخزين البارد الطويل المطلوب لزيادة مدّة صلاحية البطاطا، يمكن أن يؤدي الى تحلية ناتجة عن البرودة. وهي ظاهرة يتمّ فيها تحويل النشويات الى سكّريات مثل الگلوكوز والفركتوز Glucose and Fructose. في أيّة عملية طهي تتطلب حرارة عالية ضرورية لعمل البطاطا المقلية ورقائق البطاطا، تحوّل هذه السكّريات الى Acrylamide. وهي مادة كيميائية سامّة للأعصاب ذات سرطنة محتملة. بسبب التحلية، التي يسبّبها البرد ايضا تحوّر رقائق البطاطا الى اللون البنّي، الذي يعطيها طعما مرّا ينجم عنه كميّة هائلة من النفايات يبلغ حجمها حوالي 15% من مجموع الحاصل. باستخدام عملية تنقيح الجينات قام الباحثون في الشركة المشار اليها بمعالجة بطاطا رَينجر روسِت بسهولة إذ عطلوا الجين الذي

يُنتج الگلوكوز والفركتوز. النتيجة هي انخفاض بنسبة 70% من مستويات مادة Acrylamide في البطاطا وانتاج رقائق مصنوعة من البطاطا المحسّنة التي لا تحمرّ ولا يكون طعمها مرّاّ.

يشعر علماء الغذاء بنشوة من إمكانيات التعديل الجيني السهل. ولكن لا يزال هناك بعض القضايا الصعبة أو الهامة. هل المنتجون والمستهلكون يتقبّلون المحاصيل المعدلة جينيّا، بنفس الطريقة التي تمّ فيها قبول آلاف المحاصيل، التي تمّ تحوير جينومها بشكل عشوائي باستخدام الأشعة السينية وأشعة گاما والمطفّرات الكيميائية؟ أم أنّها ستلاقي نفس المصير الذي لقيته بعض الأطعمة المعدّلة وراثيا، وبشكل جدلي مضلل لا يُصدّق من قبل بعض جماعات المعارضة، رغم إمكانات الخير الهائلة، التي ستوفرها تلك الأنواع المعدّلة للناس؟

نظرا لانتشار تقنية كرِسپَر في جميع انحاء العالم، اصبحت سياسة الغذاء كذلك إحدى المجالات العديدة، التي اتعلم فيها بنفسي. مع العلم بأنّه ستتمّ مقارنة النباتات والحيوانات المعدّلة وراثيا حتما بالكائنات المعدلة وراثيا GMOs، فقد كرّست نفسي على وجه التحديد لتعلم ماذا تعني الحكومات والمنظمات الأهلية العامة حين تستخدم مصطلح "الكائن المعدّل وراثيا" *Genetically Modified Organism*.

تحدّد وزارة الزراعة الأمريكية USDA التعديل الجيني على أنّه "إنتاج تحسينات وراثية في النباتات أو الحيوانات لاستخدامات محدّدة، إمّا عن طريق الهندسة الوراثية أو غيرها من الطرق والأساليب التقليدية." يمكن أن تغطي هذه المظلة الواسعة التقنيات الحديثة مثل تنقيح الجينات وكذلك الأساليب القديمة مثل التكاثر بالطفرات. في الواقع، وبموجب هذا التعريف، فإنّ كل طعام نأكله، بصرف النظر عن ذلك، يمكن اعتباره من الكائنات المعدّلة. ومن هذه الفطر البري والتوت البري ولحوم الحيوانات البرية والأسماك.

ومع ذلك، فإنّ التعريف الأكثر شيوعا للكائنات المعدّلة وراثيا يشمل فقط الكائنات الحيّة، التي تمّ تغيير مادتها الجينية باستخدام تكنولوجيا مؤتلف الحمض النووي Recombinant DNA Technology وما يُسمّى بالربط الجيني Gene Splicing. وفيه يتم دمج الحمض النووي الأجنبي/الإصطناعي بتسلسلات الحمض النووي في الجينوم. منذ عام 1994، قدّم أوّل مختبر لصنع الكائنات المعدّلة وراثيا بهدف زراعتها تجاريا واعتمادها للإستهلاك البشري، نوعا من الطماطم بطيء النضج عُرف باسم Flavr Savr. ثمّ تمّ بعده تطوير أكثر من 50 محصولا معدّلا وراثيا والموافقة عليها لأغراض التجارة الزراعية في الولايات المتحدة. من بينها الكانولا Canolaوالذرة والقطن والپاپاياPapaya والأرز وفول الصويا والكوسا Squash، وغيرها الكثير. في عام 2015 أصبحت بذور 92% من محصول الذرة و94% من محصول القطن و94% من محصول فول الصويا المزروعة في الولايات المتحدة، معدّلة وراثيا.

توفر المحاصيل المعدّلة مزايا بيئية واقتصادية كبيرة. عن طريق زراعة المحاصيل، التي عزّزت قدرتها على حماية نفسها من الآفات، يمكن للمزارعين تحقيق غلات أعلى مع تخفيض الإعتماد على مبيدات الآفات ومبيدات الأعشاب الكيميائية. أنقذت الهندسة الوراثية صناعات بأكملها، مثل الپاپايا في هوائي من بلاء الفايروسات. وقد يثبت قريبا أنّها مهمة لحماية الفواكه مثل الموز والخوخ، المهددة حديثا بمسببات الأمراض Pathogen.

بالرغم من هذه الفوائد، وعلى الرغم من حقيقة أنّ مئات الملايين من الأشخاص تناولوا الأطعمة المعدّلة وراثيا دون أيّة مشاكل، لكنّ هذه الأطعمة ظلت هدفا للنقد الصاخب والتدقيق العام المكلف وقيام الإحتجاجات الشديدة، ومعظمها دون أساس. تركّزت صرخات المحتجّين على حفنة صغيرة من الدراسات، التي زعمت أنّها كشفت عن آثار ضارة على صحة المستهلك والبيئة. على سبيل المثال، ذكرت أنّ المحاصيل المعدّلة وراثيا كالبطاطا أصابت الفئران بالسرطان، وأنّ الذرة المعدّلة وراثيا قد قتلت صنفا من الفراشات إسمه Monarch Butterflies فراشات الملك. ولكن

تمّ استبعاد هذه التقارير في العديد من الدراسات المتتابعة وإدانة المجتمع العلمي الأوسع. في الواقع، أنّ الكائنات المعدّلة وراثيا خضعت لبعض المراجعات العلمية الأكثر دقة، وشملت كافة المستهلكات البشرية في الأسواق. وهناك شبه إجماع على أنّ الأغذية المعدّلة وراثيا آمنة، تماما مثل منتجات الأطعمة التقليدية. تلقت الكائنات المعدّلة وراثيا الدعم من المنظمين الفدراليين Federal Regulators في حكومة الولايات المتحدة، إضافة الى الجمعية الطبية الأمريكية والأكاديمية العلمية الوطنية الأمريكية والجمعية الطبية الملكية في بريطانيا والمفوضية الأوروپيّة ومنظمة الصحة العالمية. ومع ذلك فإنّ ما يقرب من 60% من الأمريكيين يرون أنّ الكائنات المعدّلة وراثيا غير آمنة.

إنّ الفصل بين الإجماع العلمي والرأي العام حول موضوع الكائنات المعدّلة وراثيا مثير للقلق، على أقلّ تقدير. أراه انعكاسا جزئيا لانهيار الإتصال بين العلماء والجمهور بوجه عام. إكتشفت خلال وقت قصير نسبيّا من عملي على كرِسپَر صعوبة الحفاظ على بناء حوار مفتوح بين هذين العالمين، ولكن ايضا مدى ضرورة ذلك من أجل تقدّم الإكتشافات العلمية.

إنّ التصوّر بأنّ الكائنات المعدّلة وراثيا هي بطريقة ما غير طبيعية ومنحرفة، هو مثال على ذلك. غالبا ما يغيّر البشر كلّ شيء نأكله عن طريق توليد طفرات عشوائية في الحمض النووي للبذور المستخدمة في تكاثر النباتات ذات الصفات المرغوبة. وبالتالي، فإنّ التمييز بين "الطبيعي" وحجب "غير الطبيعي" مسألة محيّرة. مثلا الگرَيپ فروت الأحمر Red Grapefruits ناتج عن الإشعاع النيوتروني، ويُنتج الرقي الخالي من البذور باستخدام الكولچيسين Colchicine وهو مركّب كيميائي، وبساتين التفاح تكون كلّ شجرة فيها استنساخا وراثيا مثاليا للشجرة المجاورة. لا شيء من جوانب الزراعة الحديثة "طبيعي." ومع ذلك يأكل معظم الناس هذه الأطعمة دون شكوى.

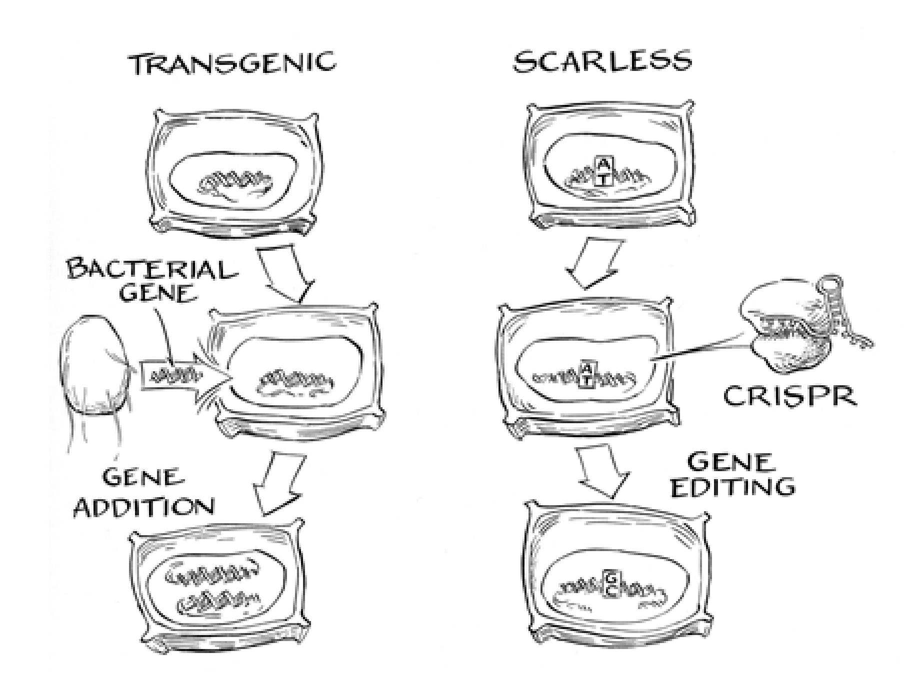
سوف تزيد تقنية كرِسپَر وتقنيات تنقيح الجينات ذات الصلة الجدل تعقيدا، حول الأطعمة المعدّلة وراثيا عن طريق طمس الخطوط الفاصلة بين

المنتجات المعدّلة وراثيّا وغير المعدّلة. الكائنات الحية المعدلة وراثيا بشكل تقليدي تحتوي على مواد غريبة ادخلتها الجينات بشكل عشوائي في الجينوم. هذه الجينات تنتج پروتينات تعطي الكائن الحي سمة مفيدة لم تكن لديه من قبل. على النقيض من ذلك، تحتوي الكائنات المعدّلة جينيّا على تعديلات طفيفة في الجينات الموجودة تعطي الكائن الحي سمة مفيدة عن طريق تعديل مستويات الپروتينات، الموجودة بالفعل منذ البداية بدون إضافة أيّ حمض نووي غريب، (كما يتضح من الشكل على الصفحة التالية). في هذا الصدد، غالبا ما تكون الكائنات المعدّلة وراثيا غير مختلفة عن تلك الكائنات التي تنتجها المواد الكيميائية المسبّبة للطفرات والتعرّض للإشعاعات. علاوة على ذلك، استخدم العلماء طرقا لتجنب ترك أيّة آثار لكرِسپَر في جينوم النبات بمجرّد اكتمال مهمة التنقيح الجيني. على سبيل المثال، يمكن تصنيع جزيئات كرِسپَر وتنقيتها وتجميعها في المختبر (تماما كما أوضحنا في مقالتنا لعام 2012)، ثم نقل تلك الجزيئات الى الخلايا النباتية بهذه الصيغة سريعة المفعول بحيث تذهب فورا للعمل على الجينوم. وخلال ساعات قليلة، سيقوم كاس9 ودليل الحمض النووي الريبي بتنقيح الجين المعني، تتبع ذلك عملية التخلص من النفايات عن طريق اعادة التدوير الطبيعية في الخلية Natural Recycling Processes. آمل في ذات الوقت أنّ هذه النوع من التنقيح الجيني الخالي من القطع سيساعد في كسب القبول العام للمحاصيل والنباتات الأخرى، التي يتمّ تحسينها بهذه الطرق الدقيقة.

ومع ذلك، تزايد الجدل ببطء حول الكائنات المنقحة وراثيا Gene-Edited Organisms. أخذت بعض أولى الإحتجاجات التي قادها الناشطون ضدّ التكنولوجيا الجديدة تزداد انتشارا في ربيع عام 2016، لحدّ أنّ باحثي كرِسپَرتعرّضوا للتهديد من قبل هؤلاء، الذين ركّزوا انتباههم في السابق على الكائنات المعدّلة وراثيا GMOs.

من أكبر التحدّيات التي تواجه الشركات الزراعية والمزارعين والمستهلكين، وايضا المسؤولين الحكوميين هو كيفية تصنيف وتنظيم المحاصيل المعدّلة وراثيا. يُصنف العديد من العلماء على أنّها منتجات من

تقنية التربية الجديدة New Breeding Techniques واختصارا NBTs.
في حين يشعر المحتجّون أنّ المحاصيل المعدّلة جينيّا ليست سوى كائنات معدّلة وراثيا وخفية، يحاول العلماء تهريبها الى متاجر البقالة من الأبواب الخلفية. في كثير من الطرق تتلخص المشكلة في المُنتج مقابل العملية. هل يجب أن تأخذ اللوائح المنظمة Regulations بالنسبة لمحصول تمّ ابتكاره حديثا، في الإعتبار العملية التي تمّ استخدامها لتطوير ذلك المحصول؟ لنعد الى مثال البياض الدقيقي Powdery Mildew، هل يهمّ أن يتمّ استخدام شكل متقدّم من التعديل الجيني لجعل قمح الخبز مقاوما لهذا المرض الذي يصيب نبتة القمح بالعفن، حتى لو كانت سلالة القمح الناتجة لا تختلف عن التي يمكن أن تولد نظريا عن طريق Natural or Induced Mutations الطفرات الطبيعية أو المستحثّة؟



الكائنات المعدّلة وراثيا مقابل الكائنات الحية المعدّلة وراثيا

تواجه المحاصيل الجديدةة المعدّلة وراثيا في الوقت الحالي، مجموعة مربكة من العقبات التنظيمية، تتمثل في تقسيم الإختصاص بين إدارتي الغذاء والدواء ووكالة حماية البيئة ووزارة الزراعة في حكومة الولايات المتحدة. إنّ عملية الموافقة طويلة ومكلفة وتتضمن ما يعتبره البعض

مجموعة مرهقة وغير عادلة من المتطلبات. يتمّ حظر العديد من الشركات الأصغر في مجال الكائنات المعدلة وراثيا تماما بسبب التكاليف الباهضة، ممّا يسمح للشركات الزراعية الكبيرة في احتكار الأسواق. لقد فوجئت باكتشاف ذلك، لحدّ أنّ العلماء الأكاديميين يواجهون صعوبة في دراسة المحاصيل المعدّلة وراثيا في الإختبارات الميدانية بسبب القيود المرهقة Burdensome Restrictions.

لحسن الحظّ، بدأ هذا الوضع يتغيّر. بدأت وزارة الزراعة الأمريكية بهدوء إبلاغ الشركات أنّ الجيل الجديد من الجينات المعدّلة في المحاصيل، لن تتطلب موافقة الوزارة المذكورة، على الرغم من أنّه لا يزال يتعيّن استحصال موافقة إدارتي الغذاء والدواء. مثلا، الكونولا الناتجة عن التنقيح الجيني المقاومة لمبيدات الأعشاب، تمت الموافقة على استخدامها في كندا، واعتبر الأمر أنّه لا يندرج تحت اختصاص وزارة الزراعة الأمريكية. وبالمثل، فإنّ فول الصويا والبطاطا المعدلة جينيا، اللتين أنتجهما علماء كاليكست باستخدام تقنية TALENs فقد تجاوزتا تعليمات وزارة الزراعة الأمريكية، كما فعل نحو 30 نوعا آخر من المحاصيل المعدّلة وراثيا. وعلى الرغم من أنّ تقنية كرِسپَر جديدة نسبيّا على الساحة، إلّا أنّ شركة DuPont Pioneer تتوقع أنّ المنتجات النباتية القائمة على كرِسپَر ستكون معروضة في الأسواق قبل نهاية هذا العقد.

وفي الوقت نفسه، أي عام 2015، أعلن مكتب البيت الأبيض لسياسة العلوم والتكنولوجيا أنّه سيعيد النظر في التنظيم الجيني للمحاصيل والحيوانات المهندسة Regulation of Genetically Engineered Crops and Animals في ضوء التطوّرات التكنولوجية الجديدة وحقيقة أنّ السياسة الحالية لم يجرِ تحديثها منذ عام 1992. الواقع هو أنّ المنتجات المعدّلة وراثيا، التي سيتم تسويقها، هي في حالة تغيّر مستمرّ أيضا. لقد صدر عام 2016 تشريع فدرالي يتطلب وضع ملصقات على الأطعمة، التي تحتوي على مكوّنات معدّلة وراثيا.

تُعتبر التغييرات في التعليمات التنظيمية مثل هذه مهمة، ولكن ما لم تتغيّر معها المواقف العامة اتجاه الأطعمة المحسّنة وراثيا، فإنّنا كمجتمع لن نكون قادرين على الإستفادة من الإمكانات الكاملة لكرِسپَر. يمكن أن تساعدنا التكنولوجيا الحيوية في تعزيز أمننا الغذائي ودرء سوء التغذية، والتكيّف مع تغيّر المناخ ومنع التدهور البيئي في جميع أنحاء العالم. ومع ذلك، سيبقى هذا التقدّم بعيد المنال حتى يعمل العلماء والشركات والحكومات والجمهور بشكل عامّ معا لتحقيق ذلك. يمكن لكلّ منّ المساهمة في هذه الشراكة بطريقة أساسية للغاية، وهي أن نبدأ بعقل منفتح.

ليست الأعمال التجارية الزراعية مهتمة بكرِسپَرللمحاصيل وحدها، فالماشية أيضا سيتم تنقيح جيناتها على نطاق واسع في المستقبل القريب. ولكن بالنظر الى العقبات الهائلة التي واجهتها النباتات المعدّلة وراثيا، فإنّ الحيوانات المعدّلة وراثيا هي الأخرى، من المرجّح أن تواجه العديد من نفس العقبات التنظيمية، بل وحتى أقوى معارضة. هنا، كما في جبهة النباتات، لدينا الكثير لنكسبه وربّما أكثر ممّا سنخسره.

كان أوّل حيوان عُدّل وراثيا ليتم اعتماده للأستهلاك البشري في الولايات المتحدة هو سلالة سمك السلمون سريعة التكاثر، التي ابتدعوا لها إسم AquAdvantage. تمّ طرح هذا السمك في الأسواق بعد معركة استمرت 20 عاما مع ادارة الأغذية والأدوية FDA وبتكلفة زادت عن 80 مليون دولارا تحمّلها المطوّرون. يحتوي السلمون المقسّم جينيّا Gene-Spliced Salmon على جين هرمون إضافي يؤدي الى وصول السمكة الى وزن السوق في نصف الوقت المطلوب في احواض تربية سمك السلمون التقليدية، دون أيّة تغييرات في محتواها الغذائي أو أيّة مخاطر صحية على الأسماك أو البشر، الذين يأكلونها. يجادل المؤيدون بأنّ سمك السلمون الذي تتم تربيته بهذه الطريقة سيكون نعمة للبيئة لأنّه سيقلل من استنفاذ مخزون الأسماك في البحار والأنهار والبحيرات، ويقلل من نسبة السلمون المستورد الى الولايات المتحدة (95% حاليا). أصِف الى ذلك إيصال

الأسماك الى السوق ببصمة كاربونية Carbon Footprint تقلّ بحوالي 25 مرّة عن سمك السلمون التقليدي. ومع ذلك، وكما هو الحال مع المحاصيل المعدّلة وراثيا، كانت ردود الفعل ضدّ هذا النوع من السمك عنيفة وشديدة. وصف المعارضون هذه الأسماك بأنّها "فرنكِنفِش" Frankenfish، وأدّعوا أنّ سمك السلمون هذا يهدّد الصحة الشخصية للمستهلكين وكذلك النظم البيئية للأسماك في الطبيعة. وجد استطلاع الرأي العام الذي استقصته مؤسسة تايمز عام 2013 في نويورك أنّ 75% من المشاركين لن يأكلوا الأسماك المعدّلة وراثيا. قادت انتقادات المستهلكين لأكثر من 60 سلسلة متاجر البقالة عبر الولايات المتحدة، بما في ذلك عمالقة البيع بالتجزئة مثل هول فودز وسَيفوَي وتارگِت وتريدرجَو، أن تتعهد علنيا بعدم بيع هذا النوع من سمك السلمون، وإلّا المقاطعة.

ليس سمك السلمون من نوع AquAdvantage أوّل حيوان معدّل وراثيا إبتكره العلماء للإستهلاك البشري. في وقت مبكّر من القرن الحادي والعشرين، قام فريق ياباني بابتكار خنازير تحتوي على جين السبانخ Spinach Gene الذي يتحكم في طريقة هضم الحيوانات للأحماض الدهنية Metabolized Fatty Acids. فتحت الخنازير المعدّلة تعريفا أكثر للدهون، لكنّ عمل أولئك العلماء تمّت إدانته على نطاق واسع، ولم تخرج خنازيرهم من المختبر أبدا. في نفس الوقت تقريبا، إبتكر فريق كندي خنزيرا معدّلا وراثيا صديقا للبيئة Enviropig يحتوي على جين E. Coli، الذي يسمح للحيوانات بهضم مركّب يحتوي على الفسفور يسمى فيتَيت Phytate. يحتوي روث الخنزير في العادة على مستويات عالية من الفسفور، التي تتسرّب الى الجداول والأنهار فتتسبّب في تكاثر الطحالب ونفوق الحيوانات المائية وانتاج الغازات المُسبّبة للإحتباس الحراري Greenhouse Gases. يحتوي روث الخنازير المبتكرة Enviropig على نسبة 75% أقلّ من الفسفور، والتي يمكن أن تكون ذات فائدة كبيرة لكوكب الأرض والأشخاص الذين يعيشون قرب أو يعملون في مزارع الخنازير. على الرغم من طمأنة بيانات السلامة هذه، شجب المستهلكون عرض لحوم هذه الخنازير

للإستهلاك البشري، ممّا تسبّب في ايقاف الداعمين ماليا للمشروع ووضع نهاية له. وهكذا لقيت السلالة المبتكرة أخيرا الموت الرحيم في عام 2012.

في ضوء خلفية حالات كهذه، تبدو النظرة للحيوانات المعدّلة وراثيا قاتمة. ولكن مرّة أخرى، كلّ هذا يتوقف على فهم كيفية اتمام تحديد التعديل الجيني من قبل المنظمين والجمهور. تمّت الموافقة على ابقاء جين هرمون النمو في سمك السلمون من نوع AquAdvantage من طراز چينوك Chinook، بالإضافة الى قطعة قصيرة من الحمض النووي من Ocean Pout. ماذا لو أنّ العلماء بدلا من ذلك تمكنوا بطريقة ما من تعديل جينوم السلمون لزيادة انتاج جين الهرمون الخاص به، دون إضافة أيّ حمض نووي غريب؟ هل سيظل المستهلكون والمنظمون يعتبرون السلمون من الكائنات المعدّلة وراثيا؟

من المؤكّد أنّ هذا السؤال سيُطرح في المستقبل القريب، بالنظر الى الوتيرة السريعة في بحوث تطوير الثروة الحيوانية المعدّلة وراثيا. تمّ بالفعل إبتكار أوّل الحيوانات المصمّمة هندسيا في المختبر، وهي فقط مسألة وقت قبل أن تظهر هذه الإبتكارات عند عتبات المنظمين. مثل سمك السلمون AquAdvantage، سيكون لبعض هذه الحيوانات الرائدة تعديلات وراثية تشجّع نموّها وتكاثرها. ولكن على عكس السلمون سوف لن تنمو بشكل أسرع فقط، بل سوف تكبر حجما أيضا.

نتيجة استخدام القوى الجديدة لتنقيح الجينات بشكل دقيق بواسطة كرِسپَر والتقنيات الأخرى ذات الصلة، إبتكر العلماء ابقارا وخنازير معدلة وراثيا، وكذلك فعلوا مع الأغنام والماعز التي تميزت بصفات اقوى من المتوسط وبملامح شبيهة بكمال الأجسام. وهي سمات يُشار اليها في الأدبيات العلمية عادة باسم العضلات الضخمة Double Muscling. بعيدا عن كونها صفات غريبة ابتُكِرت في المختبر، فهي أصلا طفرات مستوحاة من الطبيعة، تماما مثل سمة الشعير المقاوم للتعفّن.

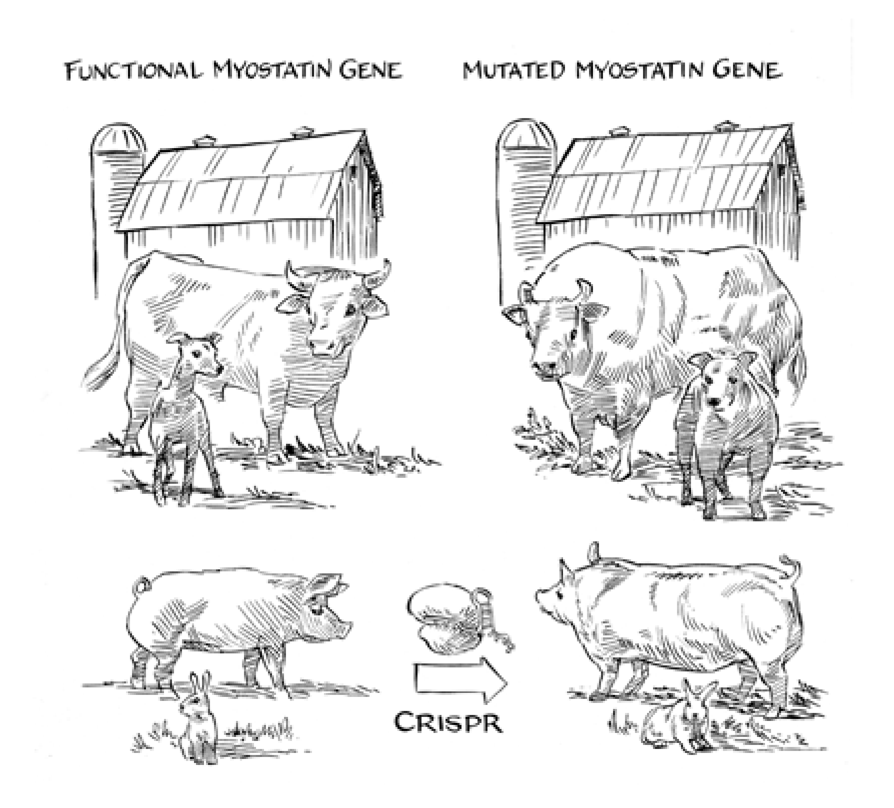
لقد عرف مزارعو الماشية عن العضلات المزدوجة لسنوات بسبب تواترها العالي في سلالتين رائعتين من الماشية، وهما البلجيكي الأزرق Belgian Blue والپيدمونتس Piedmontese. تمتلك هذه الأبقار عضلات أكثر بنسبة 20% في المتوسط، أي نسبة أعلى من اللحم مقارنة بالعظام، وشحوم أقل ونسبة اعلى من قطع اللحم المرغوب فيها. في عام 1997 قرّرت 3 مختبرات أنّ جينا واحدا هو المسؤول عن هذا الشكل الإستثنائي لتنمية العضلات. هذا الجين المسمّى Myostatin يتصرّف مثل المكابح الطبيعية لإنتاج الأنسجة العضلية في الجسم. السلالتان من الماشية اللتان كانت تدرسهما تلك المختبرات، فيهما انواع مختلفة من الطفرات. الأبقار البلجيكية الزرقاء تفتقد 11 حرفا من الحمض النووي بينما ابقار الپيدمونتس فلديها طفرة من حرف واحد فقط. ولكن في كلتي الحالتين، الپروتين المنتج لجين الميوستاتِن مُعاب. بمعنى أنّ الطبيعة عكست التجارب السابقة في علم الوراثة، التي أجريت على الفئران، حيث أنتج جين الميوستاتِن كائنات قوية مماثلة تزن 2 الى 3 مرّات فوق المتوسط. وهو مكسب يرجع حصريّا الى العضلات وليس الشحوم.

ليست الأبقار هي الحيوانات الوحيدة، التي تظهر سمة العضلات الضخمة. هناك أيضا أغنام من فصيلة Texel، وهي السلالة الهولندية الشهيرة المعروفة بخلو لحومها من الشحوم وبناءها العضلي الشديد، لأنّها تحتوي على طفرة الميوستاتِن. تُعتبر كلاب السلوقي مثال على ذلك، حيث كثيرا ما تُستخدم في الصيد والسباقات. إنّ هذه الكلاب ليست لديها فقط أعلى سرعة من السلالات الأخرى، التي لها نفس الوزن، بل هي أسرع الكلاب في العالم. الكلاب من نوع "الشجاعة" Bully تتمتع بصدور عريضة وأرجل ضخمة وعضلات الرقبة ناتجة عن حرفين مفقودين في الحمض النووي في جين الميوستاتِن. الكلاب الأخرى لديها جين الميوستاتِن بشكل طبيعي، بينما البعض الآخر، الذي يُعرف باسم متغايرة الزيجوت Heterozygotes، فإنّها تمتلك النسخة الطبيعية والنسخة الطافرة/المحوّرة في كلي كروموزومات الأبوين. أظهرت دراسة صادرة من المعاهد الصحية الوطنية أنّ أسرع الكلاب هي في الواقع متغايرة الزيجوت، لأنّ لديها بعض

العضلات الإضافية، ولكن ليست كثيرة، وهي نوع من المعتدل الجيني Genetic Goldilocks.

حتّى أنّ بعض البشر يظهرون ما يشابه العضلات الضخمة. في عام 2004 نشر فريق من الأطباء في برلين دراسة رائعة وصفت فيها صبيا، كان عضليا بشكل غير عادي عند الولادة، خاصة عضلات الفخذ والذراع. إستمر الطفل في تطوير عضلات واضحة بشكل غير طبيعي خلال سنّ الرابعة واظهر إمكانية أداء مآثر لا تُصدّق من القوة، مثلا مدّ ذراعيه وهو يحمل ثقلا وزنه 3 كيلوغرامات في كلّ يد. نظرا لتشابه حالته مع العضلات الضخمة في الأبقار والفئران، وبالنظر الى تاريخ غير عادي للقوّة في عائلته، إشتبه الأطباء في أنّ الجينات يمكن أن تفسّر بنية جسمه. بعد بعض الفحوصات التجريبية الجزيئية وجدوا نسختين من جين الميوستاتِن نتيجة طفرات قويّة/ قاضية Knockout Mutations وأنّ والدته، وهي رياضية محترفة سابقا، كانت متغايرة الزيجوت بمجرد جين واحد متحوّر. بالرغم من ندرة انتشار تضخّم العضلات، كما يُسمي الأطباء حالة العضلات الضخمة، تمّ الإبلاغ عن حالة أخرى على الأقلّ منذ ذلك الحين. تعود هذه الحالة لعائلة من ولاية مِشِگَن.

يدرس الباحثون الآن ما إذا كان تكرار هذه الحالة ممكن عن طريق طفرات متعمّدة Deliberate Mutations، أي تحفيز Stimulating نمو العضلات عن طريق تعطيل جين الميوستاتِن، قد يكون علاجا قابلا للتطبيق في أمراض هزال العضلات أو ما يسمّى الحثل العضلي Muscular Dystrophy. بدأ بعض الباحثين بالتخيّل حول تعديل جين الميوستاتِن في الأفراد العاديين لإطلاق قوّة خارقة محسنة، على الرغم من أنّني اعتقد، كما سأناقش في الفصل القادم، بتداعيات هذا النوع من تنقيح الجينات غير الضروري عند البشر، وفي الحقيقة أمر مقلق.



الحيوانات ذات العضلات الضخمة، الطبيعية والمبتكرة باستخدام كرِسپَر

في الماشية على عكس البشر، هناك اسباب لاستخدام التعديل الجيني لخلق انواع جديدة من الكائنات الحية ذات السمات المفيدة. قد تؤدي التحسينات الصغيرة في جينوم حيواني واحد الى زيادات كبيرة في إنتاج الغذاء. لقد عمل العلماء بالفعل في ميدان التعديل الجيني لتطوير سلالات جديدة من الأبقار والأغنام والخنازير والماعز والأرانب ذات العضلات الضخمة. ليس من الصعب تخيّل ما يمكن لحيوانات مثل هذه أن تعني لتغذية الناس، إذا تمّت اتاحتها للمزارعين. إنّ غلة اللحوم العالية الخالية من الشحوم، الى جانب انخفاض نسبة الدهون في الجسم عموما، كانت هدفا رئيسيا في صناعة الثروة الحيوانية، ويوفّر تنقيح الجينات طريقة سهلة لتحقيق ذلك. في أحد التقارير، كان لدى الخنازير المعدّلة وراثيا أكثر من 10% من اللحوم الخالية من الشحوم مقارنة بنظائرها غير المعدّلة. هذا بالإضافة الى انخفاض كبير في اجمالي الدهون في الجسم وزيادة طراوة اللحوم ذاتها. وفي نفس الوقت، فإنّ المحتوى الغذائي للحوم ونمو الحيوانات ونظامها الغذائي وصحتها العامة لم تتأثر بذلك. وبسبب أنّ جينوم

الخنازير المعدّلة لا يحتوي على أيّ أثر للجينات المحوّرة، يأمل المنتجون أنّ الخنازير هذه لا تختلف عن الماشية الأخرى، مثل الأبقار البلجيكية الزرقاء، التي طوّرت عضلات مزدوجة من خلال الطفرات الطبيعية.

نظرا لأنّ تقنية كرِسبَر تجعل من السهل تعديل جينات متعدّدة، فهناك العديد من الجينات الجديدة التي يمكن إدخال سماتها في وقت واحد. على سبيل المثال، استهدف العلماء الصينيون العمل مع جين الميوستاتِن لدى الماعز وكذلك جين النمو العامل بالتحكّم في طول الشعر. تسبب الطفرات الطبيعية في جين عامل نمو الشعر حالة متميزة للرموش الطويلة بشكل مفرط عند البشر. وقد تمّ ربط الطفرات بالشعر الطويل لدى الكلاب والقطط وحتى الحمير. أجرى العلماء الصينيون المذكورون تجارب على جين في سلالة من الماعز تعرف باسم Shannbei من أجل اللحوم المرغوبة وألياف الشعر، التي تُستخدَم لإنتاج الكشمير الناعم. قام العلماء بحقن 862 جنينا ونقل 416 جنينا منهم للأمهات المتلقيات من الماعز. وُلد 93 تيسا ومعزة، 10 منهم يحملون طفرات في كلّ الجينات لدى الذكور والأناث. يمكن الآن أن تكون الماعز المحسّنة بمثابة نقطة انطلاق جديدة توفر للفلاحين محصولا عاليا من اللحوم الطرية والكشمير الناعم.

يستخدم علماء آخرون ادوات تعديل الجينات لتحفيز التكاثر بين الدجاج الذي ينتج الأناث فقط. في مزارع البيض عادة ما يتمّ التخلص من ذكور الكتاكيت في غضون يوم من الفقس، والأسماك في احواض التكثير تكون عقيمة ولا يمكنها تلويث المخزونات الطبيعية، وتنتج ابقار اللحم الذكور المُربحة فقط، حيث أنّ الإناث تحوّل الغذاء الى عضلات بكفاءة أقلّ. يتمّ تغيير جينومات الماشية لمقاومة الطفيليات المعروفة بأنّها تسبّب مرض النوم Sleeping Sickness. ويتمّ تعديل جينومات الخنازير بحيث يمكن تسمينها بتوفير تغذية أقلّ. في أستراليا، يحاول فريق تعديل جين في الدجاج ينتج أحد أكثر البروتينات المسببة للحساسية شيوعا في البيوض، وكذلك ستراتيجيات مماثلة لإزالة المواد المسببة للحساسية في حليب الأبقار.

يمكن أيضا تعديل جينات الحيوانات لجعلها أكثر صحة وأكثر مقاومة للأمراض، كما اثبتت التجارب الحديثة على الخنازير بشكل مقنع. أحد الأمراض الرئيسية التي تواجه تربية الخنازير هو فايروس يُعرف باسم PRRSV، الذي تمّ التعرّف عليه في الولايات المتحدة في أواخر الثمانينات. إنتشر هذا الفايروس بعدها بسرعة عبر أمريكا الشمالية وأوروبا وآسيا. يكلف هذا الفايروس منتجي لحم الخنازير في الولايات المتحدة أكثر من 500 مليون دولارا ويُقلل الإنتاج بنسبة 15% وتدفع الحيوانات نفسها ثمنا باهضا. تعاني الخنازير المصابة من مجموعة من الأعراض بما في ذلك فقدان الشهية والحمّى وزيادة وتيرة الإجهاض بين الأناث ومشاكل تنفسيّة حادة. لم تنجح برامج التطعيم حتى الآن، ودفعت المربّين الى إضافة جرعات أثقل من المضادات الحيوية الى العلف لدرء الإلتهابات البكتيرية الثانوية، كواحد من الخيارات القليلة المتاحة لعلاج تلك الحيوانات.

إستنادا الى بعض النظريات بصدد الموضوع، أعتُقِد أنّ السبب هو جين خاصّ في الخنازير إسمه CD163، يسمح للفايروسات باختطاف خلايا الخنازير واستخدامها للتكاثر. ونتيجة لذلك، سعى فريق من جامعة ميزوري الى ابتكار خنازير مقاومة للفايروسات عن طريق تعطيل الجين المسبّب للمشكلة. وهي ستراتيجية لا تختلف عن تغيير اقفال المنزل لإحباط سارق محتمل بمفتاح مسروق. بعد استخدام كرِسپَر لابتكار جينات الخنازير القوية Create Gene-Knockout Pigs، ارسل الفريق الحيوانات المبتكرة الى جامعة ولاية كنزَس، جنبا الى جنب مع عيّنة من الخنازير غير المعدّلة كضوابط لاختبار قابلية الإصابة بالفايروسات. وهناك تعرّضت الخنازير لبعض مئات الآلاف من الجزيئات الفايروسية وروقِبَت باستمرار. من اللافت للنظر أنّ الخنازير المعدّلة جينيّا ظلت تتمتع بصحة جيدة تماما وحافظت على خلوّها من أيّ أثر للفايروسات.

حققت هذه الستراتيجية حماية الخنازير من الفايروسات عن طريق القضاء على الجينات، التي تعتمد عليها تلك الفايروسات للتكاثر. كانت تلك الستراتيجية فعّالة جدّا لدرجة أنّه تبنّاها بالفعل باحثون آخرون لتقليل

المعاناة والهدر في مجال توفير اللحوم. على سبيل المثال، سجّلت مجموعة من علماء المملكة المتحدة انتصارا مماثلا في مكافحة فايروس مختلف تمّ التعرّف عليه وسُمّي بحمى الخنازير الأفريقية. وهو مرض يصيب الخنازير الأليفة مثل PRRSV، الفايروس فيه شديد العدوى ولا تتوفر لقاحات ضدّه. نظرا لأنّ هذا الفايروس الأفريقي شديد الفتك، فقد تسببت بعض السلالات منه في نفوق ما يقرب من 100% عادة عن طريق النزف الشديد ضمن أقلّ من اسبوع واحد فقط. حين اجتاح الفابروس مناطق أوروبا الشرقية، لجأ المزارعون الى ذبح الخنازير، قطعان كاملة في بعض الحالات، كمحاولة أخيرة لوقف تفشّي المرض.

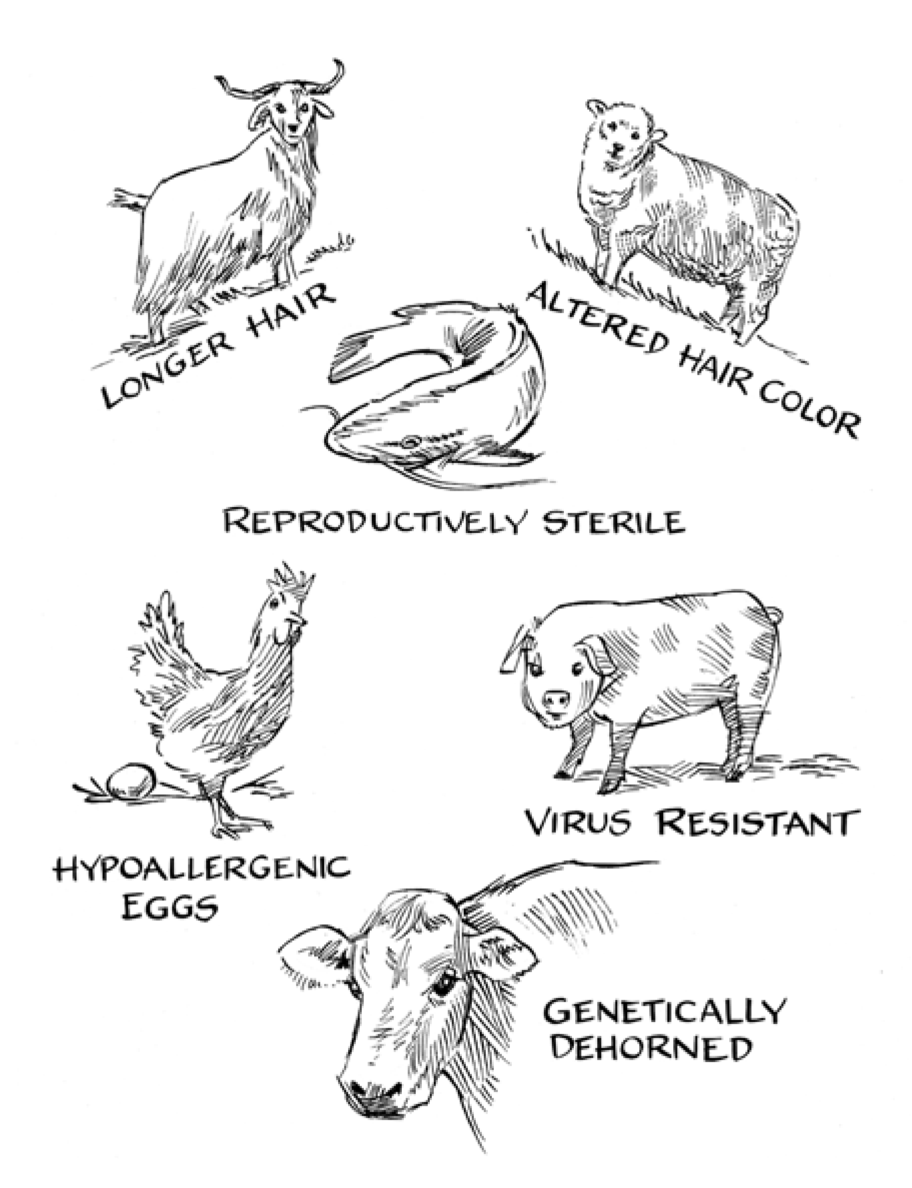
لاحظ فريق المملكة المتحدة أنّ انواع الخنازير الأصلية في افريقيا لم تتأثر بالفايروس. بدا الجين الذي يفسّر مقاومتها يختلف عن نسخة الجين الموجودة في الخنازير الداجنة ببضعة أحرف فقط. لذلك قام العلماء ببساطة في تنقيح جينات الخنازير الداجنة لتتناسب دون تغيير أيّة اجزاء اخرى في الجينوم. سيحدّد الوقت ما إذا كانت الخنازير المعدّلة تمتلك نفس الحصانة التي تتمتع بها الخنازير، وربّما أكثر أهميّة إذا كان الجمهور سيتقبل الحيوانات الجديدة المعدّلة وراثيا. الباحثون، على الأقلّ، واثقون من أنّ المستهلكين لن يجدوا مشكلة في صقل ضئيل ينتج عنه في النهاية حيوانات أكثر صحّة، خاصّة وأنّ التغيير موجود بالفعل في الطبيعة.

مثال آخر على تعديل جينات الماشية جاء من ولاية مِنِسوتا، حيث حققت شركة Recombinetics إنجازا رائعا في ميدان الأبقار المعدّلة وراثيا لمنعها من نمو القرون. كان هدف الشركة هو تجنّب الممارسة القاسية ولكن واسعة الإنتشار المتمثلة في ما يُسمّى نزع قرون الماشية Cattle Dehorning، الشائعة في الولايات المتحدة وفي أوروپا. تجعل القرون التعامل مع الحيوانات المحصورة أمرا خطيرا بالنسبة لعمال مزارع تربية الأبقار، ويمكن أن تشكّل خطرا على الأبقار ذاتها. عادة ما يلجأ اصحاب تلك المزارع لإزالة القرون في سنّ مبكّرة عن طريق حرق برعم القرن باستخدام الحديد الساخن، ممّا يسبّب تلف الأنسجة وقدرا كبيرا من الإجهاد

والألم للعجول التي تكوى. في الولايات المتحدة وحدها، يتم نزع قرون 13 مليون عجلا كلّ عام.

ومع ذلك، ليست كلّ الأبقار لها قرون. في الواقع، تتكاثر العديد من الأبقار بما في ذلك نوع Angus الشهير، الخالي من القرون بشكل طبيعي. في عام 2012 إكتشف فريق بحث ألماني السبب الجيني الدقيق لتلك الظاهرة. وهي طفرة معقّدة تتضمن حذف 10 أحرف من DNA وإدخال 212 DNA على شكل رسائل الى الكروموزوم رقم1. استوحى العلماء هذه الفكرة من استخدام شركة Recombinetics آلية تنقيح الجينات لنسخ نفس التغيير بالضبط من جينوم ثيران الأبقار الزرقاء البلجيكية، ممّا يخلق ماشية ذات قيمة وراثية تمّ ابتكارها على مدى قرون من التربية الإنتقائية من أجل إنتاج الحليب الأمثل، ولم يتمّ استخدام طريقة أخرى غيرها. وُلِد أوّل حيوان من هذا الصنف وهو لا يعرف أنّه من عجول الأبقار الخالية من القرون والمسماة Spotigy وBuri، ولن يتعرض للرّعب من إزالة قرونه بالكيّ أو النّزع.

للمضي قدما، يفكّر المنظمون والمستهلكون بأنّ الماشية المعدّلة وراثيا ستحتاج الى تحديد ما هو الأكثر أهمية، هل هي النهاية أم الوسيلة، المُنتج أو العملية التي توفّره؟ ربّما تكون الماشية الخالية من القرون قد تمّ تطوّرها عبر سنوات من التكاثر التقليدي. لكنّ الجين المنقح فقط يسمح بتحقيق نفس النتيجة أكثر بكثير من الكفاءة. إذا كان بإمكان كرِسپَر والتقنيات ذات الصلة القضاء على الممارسات اللاإنسانية مثل إزالة القرون وتقليل استخدام المضادات الحيوية وحماية الماشية من الإلتهابات القاتلة، هل يمكننا التردّد/الإمتناع عن استخدام هذه التقنيات؟



حيوانات اخرى معدّلة وراثيا في الأفق

ليس مربو الحيوانات وعلماء التغذية هم الوحيدين، الذي يعدّلون جينومات الحيوانات. علماء الطب الحيوي من الرجال والنساء، الذين يهدفون لتحسين حياة الناس، يستخدمون الأساليب التي تمّ اختبارها على الحيوانات، وفي بعض الأحيان مشتقة من الحيوانات المعدّلة وراثيا.

لا غنى عن البحوث الحيوانية لدراسة الأمراض البشرية، سواء يتمّ استخدامها لتأكيد الأسباب الجينية لاضطرابات معينة، أم لتقييم فعالية الأدوية المحتملة، أو اختبار فعالية التدخلات الطبية من خلال الجراحة أو العلاج

بالخلايا الجديدة. نقطة البداية الحاسمة هي أن يكون النموذج الجيني قويّا، عند حيوان تشبه حالته الى حدّ كبير حالة مجموعة المرضى من حيث المظاهر الجسدية والأسباب الجينية الكامنة. يقدّم كرِسپَر نهجا فعّالا ومبسطا لتحقيق ذلك.

إنّ نموذج كائن الثدييات المفضل للبحث الطبي الحيوي منذ أوائل القرن العشرين، هو الفأر المنزلي الشائع Mus Musculus، الذي تشترك جيناته بنسبة 99% مع جينات البشر. بالإضافة الى علاقتها الوراثية بنا، تقدّم هذه الفئران مزايا اخرى واضحة. يظهر البشر والفئران سمات فسيولوجية متشابهة، مثل الجهاز المناعي والجهاز العصبي والقلب والأوعية الدموية والجهاز العضلي الهيكلي وانظمة أخرى. يمكن تربية الفئران في المختبرات وهي سهلة ورخيصة للحفاظ عليها لصغر حجمها وطاعتها وخصوبتها. العمر المتسارع للفئران هو أنّ كل سنة واحدة تعادل 30 سنة من عمر البشر. يعني هذا أنّه يمكن دراسة دورة الحياة لدى الفئران بكاملها في المختبر في غضون بضع سنوات. وربّما الأهم من ذلك، يمكن معالجة الفئران وراثيا باستخدام مجموعة متنوعة من التقنيات. تقنية كرِسپَر هي الأقوى والأحدث، لتحاكي عددا كبيرا من الأمراض والظروف التي تصيب الإنسان. تتمّ تربية مليون فأرا وتُشحن كلّ عام الى مختبرات الباحثين في جميع انحاء العالم. وهناك أكثر من 30 ألف سلالة من الفئران الموجودة، التي تُستخدَم في دراسة كافة انواع السرطان وامراض القلب وفقدان البصر وهشاشة العظام.

ولكن كنماذج، للفئران أيضا قيود. السبب هو أنّ العديد من امراض البشر كالتليف الكيسي ومرض الپاركِنسُن والزهايمر وهَنتِنگتُن، من بين أمور اخرى، لا تظهر لها اعراض سمات مميّزة أو استجابات غير نمطية للعلاجات المحتملة. خلقت هذه النواقص فجوة في الفحوص السريرية لترجمة اكتشافات البحوث في المختبرات الى علاجات طبية في العيادات.

ستساعد تقنية كرِسپَر في ردم هذه الفجوة عن طريق صنع نموذج المرض في أماكن اخرى يمكن الوصول اليها في الحيوانات، كما هو الحال في

الفئران. يمكن رؤية هذا التطوّر بالفعل لدى الثدييات الرئيسية غير البشرية. القرود المعدّلة وراثيا، تمّ خلقها/ابتكارها في اوائل القرن الحادي والعشرين، عندما استخدم الباحثون فكرة لصق فايروسات الجينات الأجنبية في جينومات القرود. وبطبيعة الحال، القرود المعدّلة جينيّا لم تكن موجودة في عصر ما قبل كرِسپَر. لقد تغيّر ذلك في أوائل عام 2014 عندما ابتكر فريق صيني قرود Cynomolgus المعدّلة وراثيا عن طريق حقن كرِسپَر في أجنة أحادية الخلية، تماما مثل الطريقة التي استخدمت مع الفئران قبل عام واحد. في هذه الدراسة، قام العلماء ببرمجة كرِسپَر لاستهداف جينين في وقت واحد. أحدهما مرتبط بجين نقص المناعة القوية المشترك عند البشر، والآخر مرتبط بالسمنة. لكليهما آثار واضحة على صحة الإنسان. منذ ذلك الحين، ابتكر باحثون آخرون قرود Cynomolgus بتغييرات في جين تحوّر بنسبة تزيد عن 50% نتيجة السرطانات البشرية لدى قرود الريسوس Rhesus Monkeys، التي تحمل الطفرات، التي تسبّب الحثل العضلي الدوچيني Duchenne muscular dystrophy. تمّ ايضا استغلال التعديل الجيني لاستهداف الجينات المتورّطة في الإضطرابات العصبية، مع الإستفادة من حقيقة أنّ نماذج القرود مناسبة بشكل فريد لدراسة التشوّهات السلوكية والمعرفية لدى البشر. على الرغم من أنّني أشعر كالآخرين بالحاجة لأجراء البحوث في هذا الميدان، فإنّني في ذات الوقت أشعر بعدم الإرتياح بشأن استخدام القرود بهذه الطريقة. من ناحية أخرى، أنا ايضا حساسة بشأن الحاجة الشديدة لتطوير العلاجات لمساعدة شفاء البشر من امراضهم وتخفيف معاناتهم. تمّ تعديل هذه الجينات بحيث يمكن أن تكون القرود بمثابة احتياطات موثوقة Reliable Stand-Ins للمرضى من البشر. سيسمح هذا للعلماء أن يبحثوا عن علاجات للأمراض دون تعريض حياة الإنسان للخطر.

وبفضل كرِسپَر، أصبحت الخنازير نموذجا حيوانيا آخر للأمراض البشرية بسبب التشابه التشريحي مع البشر. ثمّ أنّ فترة حملها قصيرة نسبيّا وعدد صغارها كبير عند الولادة. مع المبادئ التوجيهية المناسبة، أرى في استخدام حيوانات المزرعة في البحوث الطبية الحيوية أغراضا أكثر قبولا من استخدام الحيوانات الأليفة الرئيسية. بالفعل تمّ استخدام الخنازير المعدّلة جينيّا

لدراسة عيوب لون البشرة Pigmentation Defects ومتلازمة الصّمم ومرض الپاركِنسُن واضطرابات جهاز المناعة الطبيعية،... الخ من القائمة التي ستطول بمرور الوقت.

يرى العديد من العلماء أنّ الخنازير مصدر محتمل للطبّ. وربّما سنستخدم قريبا الخنازير كمفاعلات حيويّة لإنتاج أدوية قيّمة مثل الپروتينات البشرية العلاجية، والتي تكون معقدة للغاية لأنّها تُصنع من الصفر ولا يمكن انتاجها إلّا في الخلايا الحيّة. يبحث العلماء بالفعل عن حيوانات معدّلة وراثيا اخرى لإنتاج الأدوية الصيدلانية الحيوية، أو المستحضرات الصيدلانية، كما يُقال في العاميّة. أوّل دواء تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية، هو دواء مضادّ للتخثّر يُسمّى مضاد الثرومپين Antithrombin. يوجد هذا العنصر في حليب الماعز المعدّل وراثيا. كما تمّ أيضا عزل عنصر دواء آخر اعتمادا على حليب الأرانب المعدّلة وراثيا. في عام 2015 أعطت إدارة الغذاء والدواء المذكورة موافقتها لإنتاج پروتين الدواء المنقى من بياض البيض من الدجاج المعدّل وراثيا.

هناك فوائد عديدة لاستخراج الأدوية من جينات الحيوانات بدلا من الخلايا المُستزرعة ذات الغلة العالية والأسهل وواسعة النطاق ومنخفضة الكلفة. يَعدُ كرِسپَر بمزيد من تحسين الإنتاج الصيدلاني من خلال منح العلماء تحكّما وراثيا أفضل بكثير من خلق الحيوانات المعدّلة وراثيا، في المقام الأوّل. على سبيل المثال، أظهرت التجارب، التي أجريت على الخنازير أنّ تقنية كرِسپَر تتيح الأستبدال التام بين جينات الخنازير مع نظيراتها الجينية البشرية، ممّا يسمح بالمزيد من الإنتعاش الفعال للپروتينات العلاجية المشفّرة جينيّا. عندما تأخذ في اعتبارك أنّ العديد من الأدوية الأكثر مبيعا في العالم، تعتمد على الپروتينات، يصبح من الواضح أنّ إمكانية تنقيح الجينات في هذا الحقل الطّبي، تصبح هائلة للغاية.

يأمل بعض العلماء أنّ الخنازير يمكن أن تقدّم المزيد، باعتبارها مصدر الأعضاء الكاملة التي يمكن أن تُزرع في البشر. وهذه ليست فكرة جديدة. لطالما اعتُبرت الخنازير مؤهلة لهذا الدور، بالنسبة للبعض لنفس الأسباب

التي يفضلها العلماء كنماذج لمعالجة الأمراض. وهي من السهل لها أن تتكاثر بسرعة، إضافة الى حقيقة أنّ اعضائها يمكن مقارنتها من حيث الحجم وبشكل ملحوظ بأعضاء البشر. ولكن لمدة طويلة بدا هذا الحلم غير قابل للتحقيق. مجموعة من الدفاعات المناعية تجعل جسم الإنسان يرفض تلك الأعضاء المزروعة. كان هذا الأمر مشكلة كبيرة للأطباء والمرضى حتى عندما تكون عملية الزرع من إنسان الى إنسان آخر. هناك أمثلة قليلة نادرة عن نجاح عمليات زرع الأعضاء لفترة طويلة الأمد.

لا توجد هناك حاجة أكبر لخيارات الزرع كما هي في الولايات المتحدة نفسها. يوجد حاليا أكثر من 124000 مريضا على قائمة الإنتظار لعمليات الزرع، علما بأنّ ما يقرب من 28000 عملية يتم إجراؤها سنويا. تمّ تقدير إضافة شخص جديد الى قائمة الزرع الوطنية بمعدل كلّ 10 دقائق، وأنّ 22 شخصا يموتون يوميا في انتظار الزرع، أو تسوء حالهم لدرجة أنهم لم يعودوا مؤهلين لتلقي تلك العملية. النقص في عدد الأشخاص المتبرعين باعضائهم هو أكبر سبب لهذه المأساة المستمرّة.

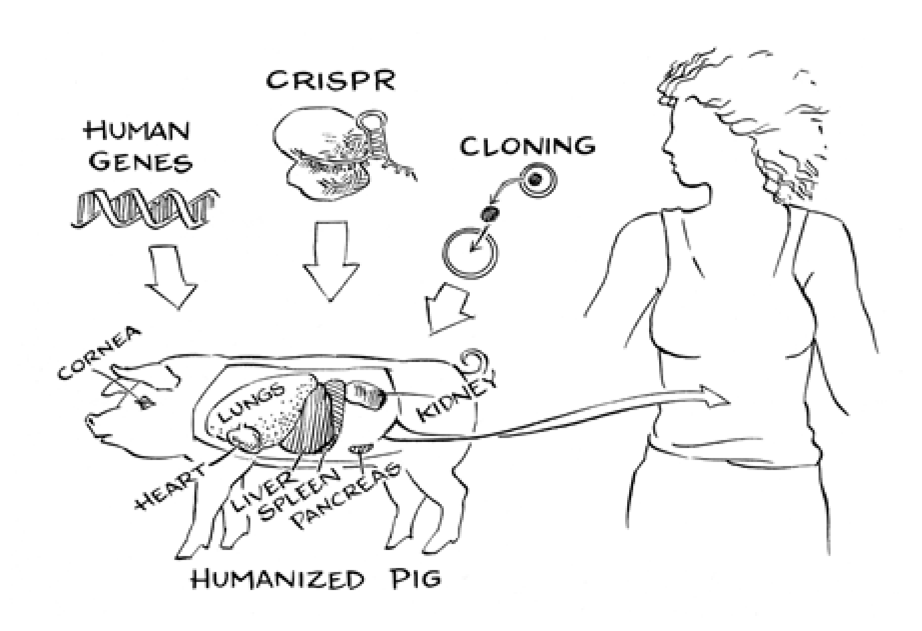
توفر التقنيات الجديدة، بما في ذلك تقنية كرِسپَر، طريقة لتوليد الخنازير باعضاء مناسبة للزرع البشري، (كما يظهرها الرسم التوضيحي على الصفحة التالية). ركّزت التطوّرات السابقة على نقل الجينات البشرية الى جينوم الخنازير، بحيث تصبح اعضاء الخنازير بمنجى من الرفض المناعي الحادّ، الذي يهدّد أيّة عملية زرع "أجنبية". يتمّ الآن تسخير التعديل الجيني لإيقاف جينات الخنازير التي قد تثير استجابة مناعية لدى الإنسان والقضاء على خطر أنّ فايروسات الخنازير المضمنة في جينوم الخنازير، يمكن أن تقفز وتصيب البشر اثناء الزرع. أخيرا، قدّمت تقنيات الإستنساخ طريقة لدمج التعديلات الجينية المختلفة بسلاسة في ملف حيوان واحد Seamlessly combine the different genetic alterations into a single animal. باعتباري رئيسة تنفيذية لشركة بارزة في هذا المجال، فإنّ الهدف هو توفير "إمداد غير محدود من الأعضاء القابلة للزرع"، وهي اعضاء يمكن انتاجها حسب الطلب.

لا يزال الوقت مبكّرا على هذا الجهد، ولكن تمّ تجاوز السجلات السابقة بالفعل حول استخدام الخنازير، التي تمّ اضفاء الطابع الإنساني عليها بفعل الهندسة الوراثية. استمرت كليتا خنزيرمزروعة في جسم قرد البابون العمل لمدة 6 أشهر. كما استمر قلب خنزير مزروع في جسم قرد من نفس الفصيلة في العمل لمدة 30 شهرا. لقد تمّ تخصيص عشرات الملايين من الدولارات لبحوث المستقبل، وحدّدت شركة تُدعى Revivicor بالفعل خططا لتربية 1000 خنزيرا سنويا في احدث المرافق الجراحية المزودة بمهابط الطائرات العمودية لتوصيل اعضاء جديدة كلما دعت الحاجة اليها. يبدو أنّها مسألة وقت فقط قبل أن تشقّ عملية زرع الأعضاء طريقها في التجارب السريرية، وحتى تفتح تقنية كرِسپَر بابا جديدا للمرضى الذين هم في حاجة ماسّة لأعضاء جديدة وأدوية جديدة.

كشخص نشأ محاطا بالنباتات والحيوانات الموجودة في نظام بيئي نابض بالحياة كما هو في جزيرة هوائي، أنا مفتونة ومن المسلم به متخوّفة قليلا من جميع الطرق، التي تُستخدم بها تقنية كرِسپَر لتعديل الحيوانات وراثيا. آمل أن تجعل الثروة الزراعية المعدّلة وراثيا أكثر إنسانية وصديقة للبيئة، وليس فقط كونها أكثر ربحيّة. كما أنّ النماذج الحيوانية المعدّلة جينيّا مثل الفئران والقرود ستعمل على تعزيز فهمنا للأمراض البشرية. وقد تكون الخنازير المعدّلة جينيّا بمثابة مستقبل المتبرعين بالأعضاء، لكنّني آمل أن يلعب الإحترام المشترك لرعاية الحيوان دورا لتلطيف هذه الجهود وما يماثلها.

ولكن مع تمكين تنقيح الجينات وتعديلها بواسطة كرِسپَر، يبدو أنّه لا مفرّ من أن يقوم بعض الأشخاص بتعديل جينات الحيوانات دون أيّ غرض طبّي وبدون هدف لجعل التعديلات الحيوانية أكثر استدامة وأكثر انتاجية وأكثر إنسانية. خُذ حالة سلالة جديدة من الخنازير "المصغّرة" أو ما يُسمّى Micropigs. تمّ ابتكار هذه السلسلة عن طريق تعديل الجينات في معهد بكين لعلوم الجينوم BGI، لأغراض البحث أصلا، لأنّها تعوّض عن استخدام الخنازير العادية بحجمها الكبير داخل المختبرات. عن طريق تقطيع وتعطيل

الجين، الذي يستجيب لهرمون النمو، انتج العلماء هذه الخنازير المقزّمة، بدلا من أن تتطوّر بشكل طبيعي. ومع ذلك فإنّ هذه الخنازير تظلّ مفيدة للبحث، بدليل أنّ مجموعة صينية استخدمت تقنية كرِسپَر لخلقها من أجل ابحاث مرض باركِنسُن لدى البشر. غير أنّ المعهد المذكور بدأ يبيعها كحيوانات أليفة بسعر 1500 دولارا لكلّ خنزير قزم. وفي يوم ما، قد يكون للمستهلكين خيار تحديد ميزات مخصصة، مثل الألوان المتنوعة وانماط الشعر أو الفرو، الى غير ذلك من التعديلات التي اصبحت ممكنة باستخدام تعديل الجينات.



زرع الأعضاء باستخدام الخنازير المتوافقة مع البشر

شعر بعض علماء اخلاقيات علم الأحياء، مثل جانتِن اونشوف من كلية الطب بجامعة هارفرد، بالقلق إزاء التلاعب الجيني "لغرض وحيد هو ارضاء التفضيلات الجمالية الخاصة بالبشر." ومع ذلك، فأنا غير مقتنعة أنّ هذا أمر سيء بشكل قاطع. بعد كل شيء، إنّه شيء عادي أن تجد في حديقة الكلاب كلب چواوا Chihuahua الذي يزن 4 أرطال وهو يركض ويلعب مع الدنماركي العظيم Great Dane الذي يزن 200 رطلا. وكلاهما من نفس فصيلة الكلاب الأليفة. هل التربية أداة أخرى للتلاعب الجيني فقط، وهل يمكن التنبؤ بقابلية كرِسپَر وكفاءة استخدامه؟ توجد حالة أخرى يمكن اثباتها

بأنّ التلاعب الجيني أفضل من التكاثر. على عكس الخنازير الأقزام، التي لا تختلف صحتها عن صحة أقاربها من الحجم الطبيعي، توجد ممارسات واسعة النطاق من تزاوج الكلاب الأقارب، وما ينجم عنه من عواقب صحيّة مدمرة. ومثال على ذلك أنّ سلسلة كلاب اللابردور Labradors معرّضة لحوالي 30 حالة مرضية وراثية، وأنّ 60% من كلاب الصيد ذهبية اللون Golden Retriever، معرّضة للإصابة بالسرطان. وعادة ما تُصاب كلاب البيگِل Beagles بالصرع Epilepsy. كما أنّ كلاب الملك چالز الشجاعة Cavalier King Charles Spaniels تعاني من النوبات والألم المستمرّ Seizures and Persistent Pain بسبب تشوّهات في الجمجمة. لم تمنع هذه المشاكل الصحية المؤثرة الناس حول العالم من اقتناء هذه الكلاب وترك الأذواق التي تملي النمط الجيني والنمط الظاهري لأفضل صديق لهم.

أيّا كان ما يفكّر به المرء، يمكن القول إنّ القطط والكلاب المعدّلة جينيّا، قد خُلِقت بمساعدة التكنولوجيا الحية. في أواخر عام 2015، أبلغ العلماء الصينيون في مقاطعة گوانزو عن أوّل تطبيق لتقنية كرِسپَر على كلاب البيگِل لتعزيز كتلة عضلاتها عن طريق تعديل جين مايوستاتِن Myostatin ولمضاعفة عضلات الكلاب البيضاء Whippet Dogs والأبقار البلجيكية الزرقاء. سُميّ الجروان اللذان يحملان الطفرة المقصودة هرقل وتيانگو، تكريما للبطل الخارق من البشر في الأساطير الإغريقية والكلب السماوي في الأساطير الصينية. بالرغم من تأكيد أحد العلماء الرئيسين فإنّ كلاب البيگِل مفتولة العضلات ستستمر تربيتها كحيوانات أليفة وسيسهُل ايضا استخدامها في البحوث الطبية الحيوية. أشار الصينيون الى الميزات المحتملة للعضلات الملفوفة بأنّها ستكون افضل لاداء مهام رجال الشرطة والجيش. إختتم الفريق دراسته بملاحظة عن كرِسپَر وبأنّه يمكن أن "يُعزّز ايضا خلق سلالات جديدة من الكلاب ذات السمات المواتية لأغراض أخرى".

من خلال تنقيح الجينات وتعديلها، التي اصبحت عملية سهلة الإستخدام، لن يمرّ بالتأكيد وقت طويل قبل أن يتمكّن المستهلكون من طلب تحسينات جاهزة لأيّة سلالة من الكلاب. فإلى أين سيأخذنا خيالنا؟ إذا

نجح التلاعب الجيني في إزالة قرون الأبقار، لماذا لا نستعمل نفس الطريقة لخلق خيول ذات قرون؟ وإذا كنا كذلك لماذا لا نفكّر بإضافة الزعانف لها حتى تسبح في الماء بشكل افضل؟ لماذا نتوقف عند هذا الحدّ؟ الباحثون في جامعة كالِفورنيا في بِركلي، استخدموا تقنية كرِسپَر لتوليد مجموعة غريبة من التحولات الجسديّة في القشريات Crustaceans. مثلا نمو الخياشيم حيث لا ينبغي أن تكون، وتحوّل المخالب الى أرجل، وتحوّل الفكّين الى قرون استشعار وتحوّل اطراف السباحة الى اطراف للمشي. لقد بدأ العلماء ومعهم الصحفيون بالذات يدفعون بإمكانية استخدام كرِسپَر لتكوين مخلوقات اسطورية مثل التنين المجنّح عن طريق تعديل جينات تنين كومودو Komodo Dragon، كما أثير في مجلة أخلاقيات علم الأحياء. وكلنا نعرف أنّ الفيزياء الأساسية تحول دون تنفّس النار! أرادوه أن يكون "زاحفا كبيرا يشبه الى حدّ ما التنين الأوروپي أو الآسيوي القابل للطيران بأجنحة، هدفا لفرصة ما".

بينما قد يستخدم بعض العلماء تقنية كرِسپَر لخلق كائنات متحوّلة لم تكن موجودة من قبل، يُطبّق آخرون هذه التقنية لمطاردة ما يُسمى بشكل ملائم إزالة الإنقراض De-Extinction. لقد سبق هذا الأمر تقنية كرِسپَر ببضعة عقود. يُعدّ تنقيح الجينات واحدا فقط من الأساليب، التي يأمل العلماء جعلها ممكنة. في الحالات التي يتشارك فيها أحفاد الحيوانات المنقرضة، سيكون من الممكن تحويل الأخير الى الأصلي عن طريق التربية الإنتقائية، لخلق حيوان يذكرنا بالمخلوق المنقرض. تجري في أوروپا محاولات لأعادة الأورك Auroch، وهو ثور برّي انقرض في اوائل القرن السابع عشر. وفي جزر گلاپَگوس، تجري محاولات لإحياء نوع من سلحفاة السرج Saddleback Tortoise، التي استوطنت في جزيرة پِنتا وحولها، ونفق آخرها في عام 2012. في الحالات التي يمكن فيها الحصول على الأنسجة من الحيوانات المنقرضة، فإنّ الإستنساخ هو الإحتمال الآخر. على سبيل المثال، وَعلُ جبال الپرانز الذي نفق في عام 1999 وتمت المحافظة على كشطات من جلد إذن الحيوان النافق. سمحت تلك العيّنة للعلماء الأسپان بزرع مادته الوراثية في بويضة ماعز محلي. (تم استخدام نفس الأجراء

لاستنساخ النعجة دولي في اسكتلندا عام 1996). الولادة الحية، التي نتجت، حقق العلماء بها أوّل قيامة على الإطلاق لحيوان منقرض. ومع ذلك فإنّ المولود لم يعش أكثر من بضع دقائق. يتمّ الآن اتباع نفس نهج الإستنساخ من قبل العلماء الروس والكوريين الجنوبيين، الذين يأملون في احياء الماموث الصوفي المنقرض منذ آلاف السنين، بعد أن تمّ استرداد بعض أنسجته من مناطق شرق روسيا.

تقدّم تقنية كرِسپَر طريقة اخرى لإعادة الحياة للحيوانات المنقرضة. وهي واحدة لا تختلف كثيرا عن التصوّر الخيالي لانقراض الداينصورات في كتاب Jurassic Park الذي حوّلته هوليوود الى فلم عام 1993. في حكاية الخيال العلمي هذه، قام العلماء بتقسيم جينات الحمض النووي للضفدع من الداينصورات المنقرضة، التي استعادوا بقاياها مع بقايا البعوض المتحجربجوارها. للأسف، أو لحسن الحظ، اعتمادا على ما تشعر به حيال الداينصورات، فإنّ الروابط الكيميائية في الحمض النووي غير مستقرّة الى حد بعيد، بحيث لا يمكن أن تبقى سليمة لخمسة وستين مليون عاما. لكنّ المؤلف مايكل كرايتِن ما كان بعيدا عن تحقيق هذه الفكرة على الورق.

يتمّ اتباع ستراتيجية مماثلة لإعادة الماموث الصوفي المنقرض الى الحياة، من قبل فريق من باحثي جامعة هارفرد بقيادة عالم الوراثة الأستاذ جورج چَرچ. نقطة البداية الرئيسية هي الحصول على جينوم عالي الجودة ومتسلسلا بالكامل من الحفريات لبقايا الحيوان المدفونة تحت الجليد، بعد أن نفق منذ حوالي 20 الى 60 ألف سنة. سمح الجينوم المأخوذ من جثمان الحيوان للعلماء بتحليل دقيق متقارب لتغيّر الحمض النووي بين الماموث والفيل الحديث. ليس من المستغرب أنّ البيئات الجليدية لحيوان الماموث قد أوجدت لديه 1668 جينا مختلفا تقوم بترميز الپروتينات، التي تتعلق وظائفها بالإحساس بالحرارة وتطوّر الجلد والشعر وإنتاج الأنسجة الدهنية. في عام 2015 استخدم فريق چَرچ تقنية كرِسپَر لتحويل متغيرات الفيل الى متغيرات الماموث في 14 جينا معدّلا تمّ وضع تسلسل لها، على أن تعاد العملية من الناحية النظرية على بقية الجينات الأخرى.

سيتضمّن تحويل جينوم الفيل بالكامل الى جينوم الماموث الصوفي تغيير أكثر من 1.5 مليون إختلافا في أحرف الحمض النووي بين الكائنين. ولا توجد ضمانات بتعديل خلايا الفيل بحيث يمكن استخدامها لإثبات الحمل الفعلي بجنين الماموث. وحتى لو كان ذلك ممكنا، هل سيكون الحيوان الناتج، الذي ستحمل به أنثى الفيل الآسيوي ويفتقر الى بيئته الأصلية، ماموثا صوفيا له القدرة على الحياة؟ أم هل سيكون مجرّد فيل له سمات جديدة مستوحاة من جينات الماموث الصوفي؟

منذ أن سمعت لأوّل مرّة عن تجارب مثل هذه، لم اتوصّل الى قرار عمّا إذا كانت مثيرة للإعجاب أم محزنة، أو شيء ما بين الحالتين. في رأيي، كما في اذهان معظم العاملين في المجال العلمي الأوسع، أنّ جلسة هيئة المحلفين لا تزال منعقدة ولم تعطِ رأيها بعدُ. هناك شيء واحد يبدو واضحا. بعض الإستخدامات التي تمّ فيها وضع كرِسپَر في مملكة الحيوان هي أكثر نبلا من بعض الإستخدامات الأخرى. وفي كلّ مرّة أحاول فيها تحديد مشاعري اتجاه بحث معين آخر لاستخدام كرِسپَر، أجد نفسي تائهة في غابة من الحجج والحجج المضادّة.

ما هي حقا الغاية من إحياء الماموث الصوفي أو أيّ صنف من الكائنات المنقرضة الأخرى؟ قد يكون الأمر هو الشعور بالدهشة والإعجاب بالإمكانات، التي تمّ توفّرها للتدخّل في أداء الطبيعة وتقدّم العلوم الى مستوى أعلى. بعض الناس يتوافدون على حدائق الحيوانات في المدن أو يذهبون الى رحلات السفاري لمشاهدة الأسود والأفيال والزرافات عن قرب. تخيّل ما هي التجربة الرائعة، وحتى العاطفية، التي سيكون عليها الفرد وهو يقف وجها لوجه مع عملاق واقعي أعيد الى الحياة بعد انقراضه. ربّما تكون الدوافع الأخرى لتعديل جينوم الفيل ليكون أكثر صوفا مثل الماموث، انقاذ الأفيال الآسيوية المهددة بالإنقراض وتقليل إطلاق الكاربون من مناطق سفوح التُندرا Tundra في المناطق القطبية.

هناك ايضا حجة أخلاقية لوقف الإنقراض وبعث الحيوانات المنقرضة مجدّدا. إذا نتج انقراض بعض الأنواع عن سلوكنا، ولدينا القدرة على إعادته،

هل من واجبنا القيام بذلك؟ (القضاء تقريبا على حيوان البايسن في أمريكا لتجويع سكان القارة الأصليين واخضاعهم، لأنّهم كانوا يعتمدون عليه في حياتهم). تقود إحدى المنظمات، وهي The Long Now Foundationحركة لبعث الحيوانات المنقرضة، وتعتقد أنّ مهمتها هي، "تعزيز التنوّع البايولوجي من خلال الإنقاد الجيني للحيوانات المهدّدة بالإنقراض" باستخدام ادوات الهندسة الوراثية لحمايتها والحفاظ عليها. ومن جهة أخرى تعمل على إعادة الحيوانات المنقرضة للحياة. على قائمة المرشحين لبعث الحياة صنف من الحمام الزاجل، الذي تمّ القضاء عليه بالصيد في القرن التاسع عشر. وهناك طائر آخر أسمه Great Auk وهو صنف صغير من البطّ قريب الشبه بطائر البِنگوِن قضى عليه البشر صيدا في القرن السادس عشر. كما يوجد على القائمة صنف من الضفادع التي تنفخ نفسها، والتي قضى عليها البشر بحدود عام 1980 عن طريق الفطريات المسبّبة للأمراض الناتجة عن استخدام بعض المركبات الكيميائية، التي دخلت المواطن الأصلية لهذه الضفادع عن طريق استخدام البشر لها.

ومع ذلك، فمن غير المؤكد على الإطلاق أنّ بعض الأنواع المنقرضة سيتم الترحيب ببعثها للحياة مجدّدا في العالم الحديث، أو أنّ اعادتها ستكون خالية من المخاطر عليها وعلى الناس أيضا. وبنفس الطريقة، يمكن للأنواع الحية، التي يتمّ اطلاقها في البيئات الأجنبية أن تعيث فسادا في تلك البيئات و/أو تعطلها بشدّة. لأنّنا لم نتمكن بعد حقيقة من إعادة الحياة للكائنات المنقرضة، فليس هناك ما يدلّ على حجم موجات الصدمة لدى عودة ظهورهذه الكائنات.

هناك أسباب وجيهة أخرى لمعارضة استخدام تقنية كرِسپَر لإحياء الحيوانات المنقرضة، وهي أسباب مشابهة للحجج ضد استخدام ذات التقنية لخلق الحيوانات الأليفة المصمّمة؛ علينا مراعاة الأخلاق ورعاية الحيوان. ما مقدار معاناة
الحيوان من التشوّهات والوفيات المبكّرة، التي تصاحب عادة إجراءات الإستنساخ؟ هل يمكننا تبرير ذلك باسم البحث العلمي، الذي يكاد يكون من

المؤكّد أنّه لن يؤثر أو يحسّن صحة الإنسان؟ إنّ التركيز على القضاء على الإنقراض وتعديل الحيوانات الأليفة المصممة، سيُشتتان انتباهنا عن حماية الأنواع الموجودة المهددة بالإنقراض فعلا والحيوانات الأليفة التي اسيئت معاملتها والمهملة في مراكز التّبنّي المزدحمة جدّا بها. وعلى مستوى أساسي أكثر، فإنّي اعتقد أنّه إذا استطعنا تجنّب تغيير الطبيعة أكثر ممّا فعلناه بالفعل، فيجب ألّا نحاول القيام بذلك.

يدفعنا كرِسپَر الى مواجهة صعبة، وربّما لا يمكننا الردّ على الأسئلة المطروحة، التي يتلخّص الكثير منها في ألغاز حول العلاقة بين البشر والطبيعة. لقد تغيّر التركيب الجيني للنباتات والحيوانات منذ فترة طويلة قبل ظهور الهندسة الوراثية. هل ينبغي علينا الإمتناع عن التأثير على بيئتنا بهذه الأداة الجديدة، على الرغم من أنّنا حقيقة لم نظهر في الماضي ضبط النفس المطلوب؟ مقارنة بما فعلناه في كوكبنا، سواء عن قصد أو بغير قصد، هل تعديل الجينات القائم على كرِسپَر أقلّ طبيعية أو غير طبيعية وأكثر ضررا؟ ليس هناك أجوبة سهلة عن هذه الأسئلة.

هناك طريقة واحدة، على الأقلّ، تكون فيها القدرة على تعديل جينات الأنواع المختلفة، التي يمكن أن تكون أكثر خطورة من أيّة تغييرات بشرية قد جرت على كوكب الأرض حتى الآن. أنا أشير هنا الى تقنية ثورية تعرف باسم محرّك الجينات Gene Drive، التي اكتسبت هذه التسمية لأنّها تقنية تمنح المهندسين طريقة "لدفع" جينات جديدة، جنبا الى جنب مع السمات المرتبطة بها، الى سكان البرية بسرعات غير مسبوقة. وهذا نوع من التعاقب لا يمكن ايقاف تفاعل تسلسله ولا ردود فعله.

مع وجود محرّك الجينات، كما هو الحال مع التطوّرات الأخرى في الإزدهار في مجال تنقيح الجينات، فقد تحرّك العلم بسرعة كبيرة، ليواكب مسيرة ما يجري. بعد عام واحد فقط من اقتراحه لأوّل مرّة في بحث نظري، أثبت جين كرِسپَر فعالية محرّكاته، أوّلا في بحوث ذباب الفاكهة ومن بعدها في بحوث البعوض. تسخّر محرّكات الجينات قوة خاصة من نمط

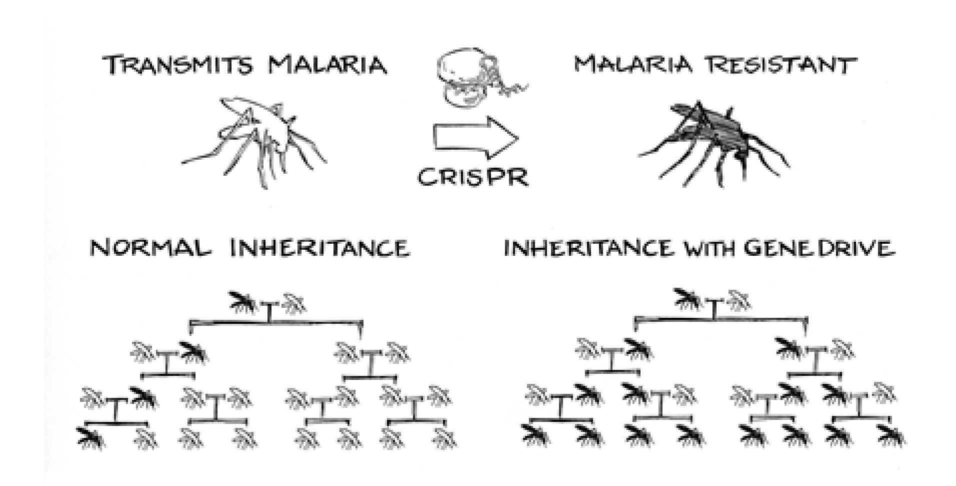
الوراثة يتحدّى الطريقة الطبيعية لمشاركة المعلومات بين أجيال من الكائنات الحيّة.

في التكاثر الجنسي الطبيعي بين الأنواع، التي تحتوي على نسختين من كلّ كروموزوم، يكتسب النسل نسخة كروموزوم واحدة فقط من كلّ والد، ممّا يعني أنّ أي متغيّر جيني معين لديه نسبة احتمالية موروثة قدرها 50%. ومع ذلك، هناك متواليات حمضي نووي معيّن، تسمّى الجينات الأنانية Selfish Genes، التي يمكن أن تزيد من تواترها في الجينوم مع كلّ جيل، حتى بدون منح أيّة ميزة لياقة للنسل. في عام 2003، إقترح عالم تطوّر الأحياء، أوستِن بَيرت، طريقة لتسخير الجينات الأنانية هذه لنشر سمات جديدة بشكل أكثر كفاءة ولضمان حصول الأبناء على 100% من احتمال وراثة جزء معيّن من الحمض النووي. لكنّ فكرته توقفت على تقنية لم تكن موجودة في ذلك الوقت، بحيث يمكن برمجة الإنزيمات بسهولة لقطع الحمض النووي، الذي يسمح بتعديل بسيط للجينات.

ثمّ جاء كرِسپَر. في صيف عام 2014، إقترح فريق جورج چرچ في جامعة هارفرد بقيادة كَفِن إزفَلت طريقة لتصميم محّركات الجينات وبنائها بمساعدة التنقيح الجيني الفعّال. في جوهرها، تعتمد فكرة إزفَلت على نهج لإدخال الجينات، بحيث يستخدم العلماء تقنية كرِسپَر لقطع الحمض النووي في موقع دقيق وادخال تسلسل جديد من الحروف في الخرق. ومع ذلك، هناك اختلاف رئيسي واحد في المحرّك الجيني؛ جزء من الحمض النووي الجديد المضاف يحتوي على المعلومات الجينية، التي تشفّر تقنية كرِسپَر بحدّ ذاتها. مثل مجاز الخيال العلمي لآلة النسخ الذاتي، يمكن لجين كرِسپَر أن ينسخ، كما في روايات الخيال العلمي، محرّك الإستنساخ ذاته بشكل مستقل لانتاج الكروموزومات الجديدة، ممّا يسمح للنمو اضعافا مضاعفة لما موجود منها. وفق نظرية Esvelt، ومن خلال الجمع بين كرِسپَر والأنواع الجينية المختلفة، مثل الجينات المقاومة للعوامل المرضية، يمكن للعلماء برمجة كرِسپَر، ليس فقط لنسخ نفسه، ولكن لنسخ أيّة تسلسلات أخرى مرغوبة من الحمض النووي.

وكما اتّضح، يمكن أن تكون محرّكات الجينات فعالة بشكل ملحوظ مثلما تتوقع النظرية. في أوائل عام 2015، عرض إيثَن بيير وطالبه فاَنتينو گانتز من جامعة كالِفورنيا في سان دِياگو، نجاح تجربتهما الأولى حول جين كرِسپَر ومحرّكه على ذباب الفاكهة الشائع واستخدامه لإحداث صبغة الجين المعيبة في الجينوم. إنّ 97% من الذباب المعدّل كانت ذات لون جديد أصفر فاتح، بدلا من اللون البني المصفّر المعتاد في ذلك النوع من الحشرات. قام نفس الفريق بإثبات نتائج المفهوم الأول في ذباب الفاكهة الى اختبارات واعدة على البعوض. بدلا من مجرّد تغيير لون الحشرات، أخذ هذا المحرّك الجيني الجديد ينشر الجينات التي اعطت النسل القدرة على مقاومة *Plasmodium Falciparum*، وهي الطفيليات المسؤولة عن مئات الملايين من حالات الإصابة بالملاريا سنويّا. معدّل النجاح في البعوض البرّي الذي كان يحتوي على هذا الدافع الجيني الجديد، كان الأختبار أعلى؛ بالضبط 99.5 %.

إذا بدت أولى هذه الجينات (للتصبّغ) حميدة والثانية مقاومة للملاريا، يبدو مفيدا أن نفكّر في مثال آخر ثالث. يعمل فريق مستقل من العلماء الباحثين في كالِفورنيا



إستخدام كرِسپَر لبناء محرّك الجينات لدى البعوض

عن فريق آخر في بريطانيا. من بينهم أوستِن بَيرت، عالِم الأحياء، الذي ابتكر مفهوم محرّك الجينات، أي ابتكر تقنية كرِسپَر سريعة الإنتقال

لمحركات الجينات التي تنشر العقم بين الأناث. ونظرا لأنّ سمة العقم كانت متنحيّة، ستنتشر الجينات بسرعة ويزداد التردّد حتى تحصل الأناث على نسختين فينهار العدد الموجود فجأة. بدلا من استئصال الملاريا عن طريق تغيير البعوض وراثيا لمنعه من حمل المرض، قدّمت هذه الستراتيجية أداة أكثر حدّة من شأنها أن تقتل مجموعات بأكملها عن طريق إعاقة التكاثر. إذا استمرت هذه الستراتيجية بفعلها في تجمّعات البعوض البرّي، فيمكن أن تؤدي في النهاية الى الإبادة الكاملة لأنواع البعوض بأكملها.

ليست هذه هي المرّة الأولى التي يتحوّل فيها العلماء الى الهندسة الوراثية لتقليل أعداد الحشرات. من الممارسات الشائعة المستخدمة منذ عقود اطلاق الذكور المعقمة في البيئة، وهي التقنية للقضاء على بعض الآفات الزراعية عبر امريكا الشمالية والوسطى. نهج آخر يتمّ تطويره من قبل شركة بريطانية تُسمّى Oxitec، يتضمّن إدخال جين قاتل في جينوم البعوض. وقد بدأت التجارب الميدانية بالفعل في ماليزيا والبرازيل وپَنما. ومع ذلك، فإنّ هذه الستراتيجيات ذاتية الحدّ بطبيعتها. يتمّ التخلص الجيني من التغييرات بسرعة عن طريق الإنتقاء الطبيعي، والطريقة الوحيدة لإحداث تأثير في تجمّعات البعوض هو اطلاق كميات كبيرة بشكل متكرّر وعلى دفعات من الحشرات المعدّلة.

على النقيض من ذلك، فإنّ محرّكات الجينات في كرِسپَر مكتفية ذاتيا. منذ ظهور أنّ الوضع الموروث يبدو متفوقا على الإنتقاء الطبيعي، تنتشر الحشرات المعدّلة وتمرّر صفاتها المعيبة الى أجل غير مسمّى. هذه الدقة هي التي تجعل الجينات قوية ومقلقة للغاية. تمّ تقدير ذلك عندما هربت ذبابة فاكهة من مختبر سان دييگو اثناء تجارب القيادة الجينية الأولى. كان من الممكن أن ينتشر ترميز جينات كرِسپَر جنبا الى جنب مع سمة الجسم الأصفر الى ما بين 20 % و50% من جميع ذباب الفاكهة في جميع انحاء العالم.

لقد تحدّث العلماء الذين يتابعون محرّكات الجينات بتقنية كرِسپَر بصراحة بشأن الحاجة الى الموازنة الدقيقة للمخاطر قبل اجراء مزيد من التجارب،

وحول أهمية تطوير ارشادات تضمن استمرار البحوث في المستقبل بشكل آمن. ربّما تكون الضمانة الأكثر وضوحا هي منع إطلاق العنان لدوافع الجينات عن طريق الخطأ في العالم واحتواء صارم، مثل الحواجز المادية، التي تفصل الكائنات الحية عن البيئة والحواجز البيئية بين نطاق الحيوانات الصالحة للسكن والموقع الجغرافي في المختبر. في الآونة الأخيرة حين قدّم إيثَن بيير بحثه، أظهر للجمهور صور اجراءات الإحتواء الواسعة المعمول بها لمنع الإنطلاق العرضي لحشرات الإختبار. لكنّه إذا فشل كلّ شيء آخر، اقترح العلماء مجموعة متنوّعة من الستراتيجيات التي يمكن أن تعطّل نظريا محرّكات الجين حين تنحو منحى فاسدا. واحدة من هذه الستراتيجيات تُسمّى المحرّك العكسي Reversal Drive. وهومحرّك الجينات الذي يعمل أساسا كترياق Antidote عن طريق الكتابة فوق التغييرات في الجينوم الناتج عن محرّك الجينات الأصلي.

حتى مع التصميم والتخطيط التجريبي الأكثر حذرا، لا يمكننا التنبؤ بجميع التأثيرات البيئية التي قد تحدث للمحرّك الجيني، ولا يمكننا القضاء تماما على إمكانية الحصول على الدافع الجيني خارج نطاق السيطرة بحيث يعطّل التوازن الدقيق للنظام البيئي. وردت تسمية هذه المخاطر في تقرير حديث أعدّته الأكاديميات الوطنية للعلوم والهندسة والطبّ، والذي أيّدت فيها البحث المستمر والتجارب الميدانية المحدودة. لكنّها لم تصل الى حدّ التوصية بالحذر من إطلاق هذا الجين في البيئة.

لا توجد أيضا طريقة لضمان أنّ هذه الأداة القوية بشكل لا يُصدّق رُبّما ستنتهي في أيدي الناس، الذين ليس لديهم ندم أو ورع بعدم استخدام محرّكات الجينات لإحداث الأضرار. وحقيقة هناك من قد ينجذب بالفعل نحوها لهذا الغرض بالضبط. تعتبر ETC هيئة لمراقبة التكنولوجيا الحيّة قلقة ممّا يسمّونه "قنابل الجينات" Gene Bombs، التي يمكن تسليحها لاستهداف المايكروبيوم البشري Human Microbiome أو مصادر الغذاء الرئيسية.

ولكن بقدر ما يمكن أن يكون الأمر مخيفا بالنسبة لمحرّكات الجينات، فقد نجد الأمر مستحيلا لتبرير ابقائها أسيرة المختبرات. وكما كتب أوستِن بَيرت، "من الواضح أنّ التكنولوجيا الموصوفة هنا لا يجب استخدامها باستخفاف. ولو اخذنا المعاناة التي تسبّبها بعض الأنواع، فإنّه واضح وليس من الحكمة تجاهلها." يمكن أن تساعدنا محرّكات الجينات في معالجة المشاكل العالمية في الزراعة والحفاظ على صحة الإنسان بطرق أكثر استهدافا من المناهج السابقة المسموح بها. من بين التطبيقات الخاصّة بهذه المحركات، تمّ اقتراح عكس الأسباب الجينية لمقاومة مبيدات الأعشاب ومبيدات الآفات Herbicide and Pesticide، التي تطوّرت بين الكائنات الحيّة التي تهدّد الزراعة. كما أقتُرِح تعزيز التنوع البايولوجي من خلال السيطرة على الآفات الغازية، والقضاء على مجموعات من الأنواع مثل الكارپ الأسيوي Asian Carp وضفادع القصب Cane Toads والفئران وعدد من الأمراض المعدية مثل مرض اللايم Lyme disease، الذي تسبّبه بعض البكتريا التي تنتقل عن طريق القراد، وداء البلهارزيا Schistosomiasis، الذي تسبّبه طفيليات الدودة المفلطحة Flatworm، التي تتكاثر بوجود القواقع المائية Aquatic Snails. لكنّ الزخم الأكبر الى حدّ بعيد هو السعي لاستخدام محرّكات الجينات لاستهداف البعوض.

يُسبّب البعوض معاناة بشرية أكثر من أيّ مخلوق ناقل آخر على الأرض. تضمّ قائمة الأمراض التي ينقلها البعوض، الملاريا وفايروس الضنك Dengue Virus وفايروس حمّى غرب النيل وفايروس الحمى الصفراء وفايروس الچيكونگونيا Chikungunya Virus وفايروس الزيكا Zika virus، وغيرها العديد من الأمراض الأخرى. يزيد عدد الوفيات السنوية عن مليون شخصا. قد تكون محركات جينات كرِسپَر أفضل سلاح نمتلكه ضدّ تهديد انتشار هذه الأمراض، سواء حرمنا البعوض من المأوى أو قضينا على الحشرات تماما. وعلاوة على ذلك، قد تكون الستراتيجيات الجينية مثل كرِسپَر، أكثر أمانا من مبيدات الآفات السّامة، وإنّها توفر جاذبية لحلّ المشاكل البايولوجية في علم الأحياء.

هل سيكون التخلص من الآفات المجنحة نعمة أم نقمة؟ لقد سكنت الأرض لأكثر من 100 مليون عاما. بشكل لا يُصدّق الى حدّ ما، لا يبدو أنّ العلماء قلقون بشكل مفرط أزاء عالم خال من البعوض. على حدّ قول أحد علماء الحشرات، "إذا استأصلناها غدا، فإنّ النظم البيئية التي تنشط بها، ستتهاوى ومن ثمّ تتعود لتتواصل مع الحياة." إذا كان هذا القول سليما ويمكن أن نحصل على عالم خال من ويلات الأمراض، التي ينقلها البعوض، هل يمكننا تبرير عدم الإقدام على هذه المخاطرة؟

إنّي أطرح هذه الأسئلة لأنّني ايضا ابحث عن إجابات. الرهانات كبيرة بما يكفي لجعل هذه بعضا من أكثر القضايا العلمية التي تواجهنا اليوم إلحاحا. من الضروري أن نفكّر جميعا في كيفية هذا الوضع الجديد، الذي يتطلب استخدام التكنولوجيا الحيوية في عالم النبات والحيوان. من خلال التعليم المنسّق والبحث عن الذات، آمل أن نتمكّن من الإجابة عن هذه الأسئلة، وبأنّه يمكننا الإستفادة أثناء ذلك من النباتات المعدّلة جينيّا كي نتجنّب أكبر المزالق.

ومع ذلك، ومثل العديد من العلماء، لا يمكنني في بعض الأحيان إلّا عرض العمل الذي يتم القيام به على الحيوانات والنباتات كنوع من الجري المجهد للوصول الى الهدف الأسمى في تنقيح الجينات. إنّني أشير هنا طبعا الى الفكرة التي كانت لديّ أنا وزميلتي إيمانويل عندما جلسنا سويّة لأوّل مرّة وتحدّثنا عمّا ستكون عليه نتائج تعاون بحوثنا؛ الحلم الذي سيساعد عملنا يوما ما لإعادة كتابة الحمض النووي لدى المرضى من البشر، كي نجد طرقا لمعالجة أمراضهم.

مصادر وحواشي الفصل الخامس
THE CRISPR MENAGERIES

*discovered gene mutations that made the plant*119
P. Piffanelli et al., "A*resistant to a pernicious fungus:*
Barley Cultivation-Associated Polymorphism Conveys
430 (2004): 887-*Nature* Resistance to Powdery Mildew,"
91.

*"as plastic in our hands as clay in the hands of the*120
*Mendel in the*N. V. Federoff and N. M. Brown, *potter":*
Kitchen: A Scientist's View of Genetically Modified Foods
(Washington, DC: Joseph Henry Press, 2004), 54.

a German cultivar that had been irradiated with x-120
J. H. Jorgensen, "Discovery, Characterization*rays in 1942:*
and Exploitation of Mlo Powdery Mildew Resistance in
63 (1992): 141-52.*Euphytica* Barley,"

R. Buschges*in this case, fungus-resistant barley:* 120
Gene: A Novel Control Element of*Mlo* et al., "The Barley
88 (1997): 695-705.*Cell* Plant Pathogen Resistance,"

*mushrooms that are impervious to browning and*122
W. Jiang et al., "Demonstration of*premature spoiling:*

CRISPR/Cas9/sgRNA-Mediated Targeted Gene Modification *Nucleic Acids* in Arabidopsis, Tobacco, Sorghum and Rice," 41 (2013): e188; N. M. Butler et al., "Generation *Research Solanum* and Inheritance of Targeted Mutations in Potato (*PLoS ONE* L.) Using the CRISPR/Cas System," *Tuberosum* 10 (2015): e0144591; S. S. Hall, "Editing the Mushroom," 314 (2016): 56-63. *Scientific American*

H. Jia and N. *to edit the genome of sweet oranges:* 122 Wang, "Targeted Genome Editing of Sweet Orange Using 9 (2014): e93806. *PLoS ONE* Cas9/sgRNA,"

from a bacterial plant disease called 122 S. Nealon, "Uncoding a Citrus Tree Killer," *huanglongbing:* February 9, 2016. *UCR Today,*

gene editing in bananas can help save the prized 122 D. Cyranoski, "CRISPR *Cavendish variety from extinction:* Tweak May Help Gene-Edited Crops Bypass Biosafety October 19, 2015. *Nature News,* Regulation,"

providing them with a completely new antiviral 122 A. Chaparro-Garcia, S. Kamoun, and V. *immune system:* Nekrasov, "Boosting Plant Immunity with CRISPR/Cas," 16 (2015): 254-57. *Biology Genome*

W. Haun *an overall fat profile similar to olive oil's:* 122 et al., "Improved Soybean Oil Quality by Targeted Mutagenesis of the Fatty Acid Desaturase 2 Gene Family," 12 (2014): 934-40. *Journal Plant Biotechnology*

*a 70 percent drop in acrylamide levels in potato*123
B. M. Clasen et al., *chips made with the enhanced spuds:*
“Improving Cold Storage and Processing Traits in Potato
Plant Biotechnology Through Targeted Gene Knockout,”
14 (2016): 169-76. *Journal*

*“the production of heritable improvements in*123
United States Department of *plants or animals”:*
Agriculture, “Glossary of Agricultural Biotechnology
Terms,” last modified February 27, 2013,

www.usda.gov/wps/portal/usda/usdahome?
navid=BIOTECH_GLOSS&navtype=RT&parentnav=BIOTE
CH.

USDA Economic *94 percent of all soybeans:* 124
Research Service, “Adoption of Genetically Engineered
Crops in the U.S.,” last modified July 14, 2016,
www.ers.usda.gov/data-products/adoption-of-genetically-
engineered-crops-in-the-us.aspx.

*nearly 60 percent of Americans perceive GMOs as*125
Pew Research Center, “Eating Genetically Modified *unsafe:*
Foods,” www.pewinternet.org/2015/01/29/public-and-
scientists

-views-on-science-and-society/pi_2015-01-29_science-
and-society-03-02/.

*delivered to plant cells in this fast-action*126
J. W. Woo et al., “DNA-Free Genome Editing in *formulation:*
Plants with Preassembled CRISPR-Cas9

33 (2015): *Biotechnology Nature* Ribonucleoproteins,"
1162-64.

the first activist-led protests over the new 126
"Breeding *technology took place in the spring of 2016:*
532 (2016): 147. *Nature* Controls,"

as did some thirty other types of genetically 127
H. Ledford, "Gene-Editing Surges as US *modified plants:*
April 12, 2016. *Nature News,* Rethinks Regulations,"

CRISPR-based plant products will be on the market 128
A. Regalado, "DuPont Predicts *by the end of the decade:*
MIT CRISPR Plants on Dinner Plates in Five Years,"
Revisit the regulation October 8, 2015. *Review, Technology*
E. Waltz, "A *of genetically engineered crops and animals:*
33 *Nature Biotechnology* Face-Lift for Biotech Rules Begins,"
(2015): 1221-22.

the 2016 passage of federal legislation that 128
M. C. Jalonick, "Obama Signs Bill *requires labeling:*
July *Washington Post,* Requiring Labeling of GMO Foods,"
29, 2016.

C. *at a cost of over eighty million dollars:* 128
Harrison, "Going Swimmingly: AquaBounty's GM Salmon
SynBioBeta, Approved for Consumption After 19 Years,"
November 23,

2015, http://synbiobeta.com/news/aquabounty-gm-salmon/.

*without any changes to its nutritional content or*129
A. Pollack, “Genetically*any increased health risks:*
*New York*Engineered Salmon Approved for Consumption,”
November 19, 2015.*Times,*

*a carbon footprint that is around twenty-five times*129
W. Saletan, “Don’t Fear*less than for conventional salmon:*
November 20, 2015,*Slate,* the Frankenfish,”

www.slate.com/articles/health_and_science/scienc
e/2015/11/genetically_engineered_aquabounty_salmon_safe
_fda_decides.html.

*75 percent of respondents wouldn’t eat GMO fish:*129
A. Kopicki, “Strong Support for Labeling Modified Foods,”
July 27, 2013.*New York Times,*

Friends of the*to promise not to sell the salmon:* 129
Earth, “FDA’s Approval of GMO Salmon Denounced,”
www.foe.org/news/news-releases/2015-11-fdas-approval-of-
gmo -salmon-denounced.

K. Saeki et*the pigs never made it out of the lab:* 129
al., “Functional Expression of a Delta12 Fatty Acid
Desaturase Gene from Spinach in Transgenic Pigs,”
Academy of Sciences of the Proceedings of the National
101 (2004): 6361-66.*United States of America*

*to better digest a phosphorus-containing*129
S. P. Golovan et al., “Pigs*compound called phytate:*
Expressing Salivary Phytase Produce Low-Phosphorus
19 (2001): 741-45.*Nature Biotechnology*Manure,”

C.*The new breed was finally euthanized in 2012:* 129
Perkel, “University of Guelph ‘Enviropigs’ Put Down, Critics
June 21,*Huffington Post Canada,* Blast ‘Callous’ Killing,”
2012.

R.*making them a beef producer’s dream:* 130
in*Myostatin (GDF8)* Kambadur et al., “Mutations in
Double-Muscled Belgian Blue and Piedmontese Cattle,”
7 (1997): 910-16.*Genome Research*

*nature had mirrored previous genetics*131
A. C. McPherron, A. M.*experiments conducted in mice:*
Lawler, and S. J. Lee, “Regulation of Skeletal Muscle Mass
387*Nature* in Mice by a New TGF-β Superfamily Member,”
(1997): 83-90.

*Texel sheep, a popular Dutch breed prized for its*131
A. Clop et al., “A Mutation Creating a Potential*lean meat:*
Illegitimate microRNA Target Site in the Myostatin Gene
38 (2006):*Nature Genetics* Affects Muscularity in Sheep,”
813-18.

*the fastest whippets are in fact the heterozygotes:*131
D. S. Mosher et al., “A Mutation in the Myostatin Gene
Increases Muscle Mass and Enhances Racing Performance
3 (2007): e79.*PLoS Genetics* in Heterozygote Dogs,”

*a team of physicians from Berlin published a*131
M. Schuelke et al., “Myostatin Mutation*remarkable study:*
Associated with Gross Muscle Hypertrophy in a Child,”
350 (2004): 2682-88.*England Journal of Medicine* *New*

*gene in normal individuals*myostatin *editing the* 132
E. P. Zehr,*to unleash enhanced, superhuman strength:*
"The Man of Steel, Myostatin, and Super Strength,"
June 14, 2013.*Scientific American,*

*gene-edited pigs had over 10 percent more lean*133
L. Qian et al.,*meat than their unedited counterparts:*
by Zinc-Finger Nucleases*Myostatin* "Targeted Mutations in
Result in Double-Muscled Phenotype in Meishan Pigs,"
14435. 5 (2015):*Scientific Reports*

*The scientists performed gene editing in a breed*133
X. Wang et al., "Generation of*of goats known as Shannbei:*
via Zygote*FGF5* and *MSTN* Gene-Modified Goats Targeting
5*Scientific Reports* Injection of CRISPR/Cas9 System,"
(2015): 13878.

S.*so that chickens produce only females:* 134
*Nature News,*Reardon, "Welcome to the CRISPR Zoo,"
March 9, 2016.

*porcine genomes are being modified so that pigs*134
A. Harmon, "Open Season Is*can be fattened with less food:*
*New York Times,*Seen in Gene Editing of Animals,"
November 26, 2015.

*similar strategies have been proposed to remove*134
C. Whitelaw et al., "Genetically*allergens in cow milk:*
83 (2016): 3-*Journal of Dairy Research* Engineering Milk,"
11.

D.*heavy price is paid by the animals themselves:* 134
J. Holtkamp et al., “Assessment of the Economic Impact of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus on *Journal of Swine Health*United States Pork Producers,” 21 (2013): 72-84.*and Production*

*After using CRISPR to create gene-knockout pigs:*134
K. M. Whitworth et al., “Use of the CRISPR/Cas9 System to Produce Genetically Engineered Pigs from In Vitro-Derived 91 (2014):*Biology of Reproduction* Oocytes and Embryos,” 1-13.

*the gene-edited pigs remained completely healthy*135
K. M. Whitworth et al.,*and free of any traces of virus:* “Gene-Edited Pigs Are Protected from Porcine *Nature*Reproductive and Respiratory Syndrome Virus,” 34 (2016): 20-22.*Biotechnology*

*even more deadly, with some strains causing near*135
Center for Food Security and Public*100 percent mortality:* Health, “African Swine Fever,” www.cfsph.iastate.edu/Fact sheets/pdfs/african_swine_fever.pdf.

*the UK team zeroed in on a single gene that*135
C. J.*seemed to explain their remarkable resistance:* Palgrave et al., “Species-Specific Variation in RELA in NF-κB Activity: A Potential Role in Underlies Differences 85*Journal of Virology* African Swine Fever Pathogenesis,” (2011): 6008-14.

*so the scientists simply edited the domestic pigs'*135
S. G. Lillico et al., "Mammalian*genes to match it:*
Interspecies Substitution of Immune Modulatory Alleles by
6 (2016): 21645.*Scientific Reports* Genome Editing,"

*a tiny refinement that ultimately produces*135
H. Devlin, "Could These Piglets Become*healthier animals:*
Britain's First Commercially Viable GM Animals?,"
June 23, 2015.*Guardian,*

*a significant amount of stress and pain for the*136
B. Graf and M. Senn, "Behavioural and*traumatized calves:*
Physiological Responses of Calves to Dehorning by Heat
*Applied*Cauterization with or Without Local Anaesthesia,"
62 (1999): 153-71.*Animal Behaviour Science*

*a German research team discovered the exact*137
I. Medugorac et al., "Bovine Polledness — an*genetic cause:*
Autosomal Dominant Trait with Allelic Heterogeneity,"
7 (2012): e39477.*PLoS ONE*

*the scientists at Recombinetics used gene editing*137
D. F. Carlson et al.,*to copy the exact same change:*
"Production of Hornless Dairy Cattle from Genome-Edited
34 (2016): 479-81.*Nature Biotechnology* Cell Lines,"

*two hornless dairy calves named Spotigy and Buri:*137
*Scientist,*K. Grens, "GM Calves Move to University,"
December 21, 2015.

*there are well over thirty thousand unique mouse*138
N. Rosenthal and Steve Brown, “The*strains in existence:*
Mouse Ascending: Perspectives for Human-Disease
9 (2007): 993-99;*Cell Biology Nature*Models,”
www.findmice.org/repository.

*a Chinese team created gene-edited cynomolgus*138
B. Shen et al., “Generation of Gene-Modified*monkeys:*
Cynomolgus Monkey via Cas9/RNA-Mediated Gene
156 (2014): 836-43.*Cell* Targeting in One-Cell Embryos,”

*a gene that is mutated in over 50 percent of*139
*p53*H. Wan et al., “One-Step Generation of *human cancers:*
Gene Biallelic Mutant Cynomolgus Monkey via the
25 (2015): 258-61.*Cell Research* CRISPR/Cas System,”

*mutations that cause Duchenne muscular*139
Y. Chen et al., “Functional Disruption of the*dystrophy:*
Dystrophin Gene in Rhesus Monkey Using CRISPR/Cas9,”
24 (2015): 3764-74.*Molecular Genetics Human*

*being exploited to target genes implicated in*139
Z. Tu et al., “CRISPR/Cas9: A Powerful*neural disorders:*
Genetic Engineering Tool for Establishing Large Animal
*Molecular*Models of Neurodegenerative Diseases,”
10 (2015): 35-42; Z. Liu et al.,*Neurodegeneration*
Mutations by*MECP2* “Generation of a Monkey with
30*Neuroscience Bulletin* TALEN-Based Gene Targeting,”
(2014): 381-86.

*drug that is purified from the egg whites of*140
C. Sheridan, “FDA Approves *transgenic chickens:*
Nature‘Farmaceutical’ Drug from Transgenic Chickens,”
34 (2016): 117-19.*Biotechnology*

*There are numerous benefits to extracting the*140
L. R. Bertolini et al., “The *drugs from transgenic animals:*
Transgenic Animal Platform for Biopharmaceutical
25 (2016): 329-43.*Transgenic Research* Production,”

*CRISPR enables outright replacement of pig genes*140
J. Peng et al., *with their human gene counterparts:*
“Production of Human Albumin in Pigs Through
Knockin of Human cDNA into CRISPR/Cas9-Mediated
5 *Scientific Reports* Swine Albumin Locus in the Zygotes,”
(2015): 16705.

*more than 124,000 patients are currently on the*140
D. Cooper et al., “The Role of *waiting list for transplants:*
Genetically Engineered Pigs in Xenotransplantation
238 (2016): 288-99.*Journal of Pathology* Research,”

*a new individual is added to the national*140
U.S. Department of *transplant list every ten minutes:*
Health and Human Services, “The Need Is Real: Data,”
*to eliminate the*www.organdonor.gov/about/data.html. 141
L.*risk that porcine viruses embedded in the pig genome:*
Yang et al., “Genome-Wide Inactivation of Porcine
350 (2015):*Science*Endogenous Retroviruses (PERVs),”
1101-4.

*the goal is to provide “an unlimited supply of*141
A. Regalado, “Surgeons Smash *transplantable organs”:*
MIT Records with Pig-to-Primate Organ Transplants,”
August 12, 2015. *Technology Review,*

*a brand-new breed of miniaturized pig — the so-*142
D. Cyranoski, “Gene-Edited ‘Micropigs’ to *called micropig:*
Nature News, Be Sold as Pets at Chinese Institute,”
September 29, 2015.

*CRISPR in micropigs to generate a human*143
X. Wang et al., “One-Step *Parkinson’s disease model:*
Generation of Triple Gene-Targeted Pigs Using
6 (2016): 20620. *Scientific Reports* CRISPR/Cas9 System,”

*“for the sole purpose of satisfying idiosyncratic*143
Cyranoski, “Gene-Edited *aesthetic preferences of humans”:*
‘Micropigs.’”

*Cavalier King Charles spaniels suffer from*143
seizures and persistent pain due to their deformed skulls:
C. Maldarelli, “Although Purebred Dogs Can Be Best in
Scientific American, Worst in Health?,” Show, Are They
February 21, 2014.

*The two puppies that contained the intended*143
Q. Zou et al., *mutations were named Hercules and Tiangou:*
“Generation of Gene-Target Dogs Using CRISPR/Cas9
7 (2015): 580- *Journal of Molecular Cell Biology* System,”
83.

*he noted the potential advantages of extra muscle*144
A. Regalado, “First*for police and military applications:*
*MIT Technology*Gene-Edited Dogs Reported in China,”
October 19, 2015.*Review,*

*CRISPR to generate a bizarre array of bodily*144
A. Martin et al.,*transformations in crustaceans:*
“CRISPR/Cas9 Mutagenesis Reveals Versatile Roles of Hox
Genes in Crustacean Limb Specification and Evolution,”
26 (2016): 14-26.*Current Biology*

*CRISPR might be used to create mythical creatures*144
M. Evans, “Could Scientists Create*like winged dragons:*
January*BBC News,* Dragons Using CRISPR Gene Editing?,”
3, 2016.

*“a very large reptile that looks at least somewhat*144
R. A. Charo and H. T.*like the European or Asian dragon”:*
*American*Greely, “CRISPR Critters and CRISPR Cracks,”
15 (2015): 11-17.*of Bioethics Journal*

*This strategy is being undertaken in Europe to*144
B. Switek, “How to Resurrect Lost*bring back the aurochs:*
March 11, 2013; S.*National Geographic News,* Species,”
Blakeslee, “Scientists Hope to Bring a Galapagos Tortoise
December 14,*New York Times,*Species Back to Life,”
2015.

*the scientists achieved the first-ever resurrection*145
J. Folch et al., “First Birth of an Animal*of an extinct animal:*

by *(Capra pyrenaica pyrenaica)* from an Extinct Subspecies 71 (2009): 1026-34. *Theriogenology* Cloning,”

K. Loria and D. *to resurrect woolly mammoths:* 145 Baer, “Korea’s Radical Cloning Lab Told Us About Its *Tech* Breathtaking Plan to Bring Back the Mammoth,” September 10, 2015. *Insider,*

the 1,668 genes that differ between the two 145 V. J. Lynch et al., “Elephantid Genomes Reveal *genomes:* the Molecular Bases of Woolly Mammoth Adaptations to the 12 (2015): 217-28. *Cell Reports* Arctic,”

Church’s team used CRISPR to convert the 145 J. Leake, *elephant variant to the woolly mammoth variant:* *Sunday Times,* “Science Close to Creating a Mammoth,” March 22, 2015.

would it simply be an elephant with new traits 146 B. Shapiro, *inspired by woolly mammoth genetics:* “Mammoth 2.0: Will Genome Engineering Resurrect Extinct 16 (2015): 228-30. *Genome Biology* Species?,”

“enhance biodiversity through the genetic rescue 146 Long Now Foundation, *of endangered and extinct species”:* “What We Do,” http://reviverestore.org/what-we-do/.

evolutionary biologist Austin Burt proposed a way 148 A. Burt, “Site-Specific Selfish *to harness selfish genes:* Genes as Tools for the Control and Genetic Engineering of

*Proceedings of the Royal Society of*Natural Populations,”
270 (2003): 921-28.*London B*

*George Church’s team at Harvard, led by Kevin*148
K. M. Esvelt et al., “Concerning*Esvelt, proposed a way:*
RNA-Guided Gene Drives for the Alteration of Wild
3 (2014): e03401.*eLife* Populations,”

*reported the first successful demonstration of a*149
V. M. Gantz and E. Bier, “The*CRISPR gene drive:*
Mutagenic Chain Reaction: A Method for Converting
348*Science* Heterozygous to Homozygous Mutations,”
(2015): 442-44.

*spread a gene that gave the offspring resistance to*150
Plasmodium falciparum: V. M. Gantz et al., “Highly Efficient
Cas9-Mediated Gene Drive for Population Modification of
”*Anopheles stephensi,*the Malaria Vector Mosquito
of Sciences of the Proceedings of the National Academy
112 (2015): E6736-43.*United States of America*

*highly transmissive CRISPR gene drives that*149
A. Hammond et al., “A*spread genes for female sterility:*
CRISPR-Cas9 Gene Drive System Targeting Female
*Anopheles*Reproduction in the Malaria Mosquito Vector
34 (2016): 78-83.*Nature Biotechnology* ” *gambiae,*

*eliminated certain agricultural pests through*150
L. Alphey et al., “Sterile-Insect*North and Central America:*
Methods for Control of Mosquito-Borne Diseases: An

10 (2010): *Vector Borne and Zoonotic Diseases* Analysis,” 295-311.

field trials have already commenced in Malaysia, 150
L. Alvarez, “A Mosquito Solution (More *Brazil, and Panama:* *New York Times,* Mosquitoes) Raises Heat in Florida Keys,” February 19, 2015.

it would have spread genes encoding CRISPR, 151
“Gene Intelligence,” *along with the yellow-body trait:* 531 (2016): 140. *Nature*

the importance of developing guidelines that 151
O. S. Akbari et al., *ensure future research proceeds safely:* “Biosafety: Safeguarding Gene Drive Experiments in the 349 (2015): 927-29. *Science* Laboratory,”

J. E. *One of these is the so-called reversal drive:* 151
DiCarlo et al., “Safeguarding CRISPRCas9 Gene Drives in 33 (2015): 1250-55. *Nature Biotechnology* Yeast,”

a recent report authored by the National 151
National Academies of Sciences, *Academies of Sciences:* Engineering, and Medicine, “Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values,” http://nas-sites.org/gene-drives/.

ETC Group, *could be militarized and weaponized:* 152
“Stop the Gene Bomb! ETC Group Comment on NAS Report on Gene Drives,” June 8, 2016,

www.etcgroup.org/content/stop-gene-bomb-etc-group-comment-nas-report-gene-drives.

*“Clearly, the technology described here is not to*152
A. Burt, “Site-Specific Selfish Genes as*be used lightly”:*
Tools for the Control and Genetic Engineering of Natural
*Proceedings of the Royal Society of London B*Populations,”
270 (2003): 921-28.

*stamping out infectious diseases such as Lyme*152
disease, which is caused by certain bacteria transmitted by
B. J. King, “Are Genetically Engineered Mice the*ticks:*
Combating Lyme Disease?,” NPR, June 16, 2016. Answer to

*have an annual death toll in excess of one million:*152
American Mosquito Control Association, “Mosquito-Borne
Diseases,” www.mosquito.org/mosquito-borne-diseases.

J. Fang,*“If we eradicated them tomorrow”:* 153
466*Nature* “Ecology: A World Without Mosquitoes,”
(2010): 432-34.

الفصل السادس
معالجة المرضى (TO HEAL THE SICK)

بحلول نهاية عام 2015، كنت أكمل الأعمال الروتينية المعتادة من قبيل اعطاء الدرجات لطلبتي ووضع ميزانيات المشاريع وتقرير اهداف بحوثي للعام القادم. في نفس الوقت، كنت كذلك أحضّر لنوع مختلف تماما من المهام. وهو عرض تقديمي أودّ القيام به قريبا حين التقي مع نائب الرئيس جو بايدن خلال الإجتماع السنوي للمنتدى الإقتصادي العالمي المنعقد في دافوس في سويسرا في شهر كانون الثاني من عام 2016.

كانت الدعوة للمشاركة الى جانب نائب الرئيس، هي أحدث تصويت على الثقة في إمكانات كرِسپَر كأداة طبّية. كنت قد خططت بالفعل للسفر الى دافوس، حيث يجتمع قادة القطاعين المدني والخاصّ كلّ شتاء لمناقشة القضايا ذات الأهمية العالمية الملحّة. ستكون هذه هي المرّة الثانية، التي احضر فيها الإجتماع. وفي صدد هذه الزيارة ومثل زيارتي السابقة، طُلِب مني التحدّث عن تقنية كرِسپَر وآثارها الإقتصادية والإجتماعية على المستوى العالمي، بما في ذلك آثار هذه التقنية على عالم الطب.

لكنّ دعوة نائب الرئيس بايدن، ربّما كانت أكثر تأكيدا مدوّيّا لأهمية هذه النكنولوجيا في مجال الصحة بشكل عام. كان ملف سبب الدعوة بنفس قوة الآثار المترتبة على أبحاث كرِسپَر. سيعقد بايدن مؤتمرا صحفيّا، حيث سيكشف مع العلماء والأطباء عن مبادرة من قبل الرئيس أوباما لتنسيق الجهود لمعالجة السرطان. في تقليد برنامج الفضاء الأمريكي في الستينات، الذي قرّر باختصار إرسال بشر الى القمر، تمّ اعتبار هذه الجهود "إطلاقات

مصوبة نحو السرطان" Cancer Moonshot. وهي مبادرة تهدف الى حشد أفضل وأذكى العقول في البلاد لإيجاد علاجات للسرطان بكلّ اشكاله. كانت حقيقة وفاة بو، نجل بايدن الأكبر مؤخّرا، بعد معركة استمرت لسنوات مع سرطان الدماغ، سوى المناسبة الأكثر اقناعا، والتي ذكّرت الوطن بالمأساة الإنسانية والألم العشوائي، الذي يسبّبه السرطان للعديد من العائلات.

على الرغم من أنّ الأمر خلق بعض التشويش، إلا أنّني تمكنت من تكليف زميل لي لتغطية التزامات التدريس في شهر كانون الثاني بقصد السفر الى دافوس مبكّرا للمشاركة في اجتماع بايدن، والذي اتضح أنّه رائع بما حمله من الآثار، التي ترتبت عليه. لقد تعلمت الكثير من زملائي الحاضرين، خاصّة وأنّ العديد منهم علماء مشاركون في الأبحاث المتعلقة بالسرطان وتطوير الأدوية والممارسات العلاجية السريرية. كما قاموا بعرض آخر النتائج من هذا الحجم الضخم لركن من عالم الطبّ. أوضحت اكتشافاتهم الى أيّ مدى قد وصلنا في علاج السرطان منذ صراع والدي القصير جدا مع الورم الميلانومي Melanoma في عام 1995. كما أنّها قرّبت المسافة، التي يتعيّن علينا قطعها حتى نتوصل الى علاجات سرطانية فعألة، ناهيك عمّا ذكّرتني به حتى الآن مرة أخرى، كيف يمكن لتقنية كرِسپَر تسريع هذه العملية.

خلال المؤتمر الصحفي حين ناقشت تقنية كرِسپَر والآثار المترتبة على هذه الأداة لعلاج السرطان، حدّقت في تجمّع كامرات التلفزيون وحشد الصحفيين الحاضرين. شعرت فجأة وكأنّني اشاهد الحدث من وجهة نظر المراسلين وتساءلت عمّا تفعله عالمة الكيمياء الحيوية المتخصصة في الحمض النووي الريبي RNA الجالسة بجانب الأطباء، الذين كرّسوا حياتهم المهنية لايجاد علاجات للسرطان. لقد شعرت بالتكريم أن اكون هناك، وشعرت بالتواضع وأنا أفكّر بالمشوار الذي قطعته لأكون معهم بالمعنى الحرفي أو المجازي، لمناقشة مثل هذا الأمر كقضية تخصّ الصحة العامة، الى جانب نائب رئيس الولايات المتحدة.

هناك تقدير متزايد بين السياسيين والعلماء وبشكل متزايد بين الجمهور، للدور المهم لتنقيح الجينات، والذي قد يلعب دورا في تطوير

علاجات جديدة أو حتى علاجات للأمراض المستعصية. بالإضافة الى الدعم الفدرالي لمثل هذه العلاجات، في شكل منح للباحثين الأكاديميين والمشاركين في القطاع الخاص، بدأ تشغيل ثلاث شركات للعلاج، إثنان في كَيمبرِج بولاية ماسَچوست وواحدة في بازِل في سويسرا، وشارك في تأسيسها علماء أكاديميون، بما فيهم أنا نفسي وزميلتي إيمانويل بمساعدة مئات الملايين من دولارات دعم رأس المال الإستثماري. وحتى كتابة هذه السطور، اصبحت هذه الشركات الثلاث بالفعل شركات مساهمة عامة. أجرت جامعة پَنسِلفَينيا أوّل تجريبة سريرية باعتماد تقنية كرِسپَر وبدعم مادي من مليارديَر الإنترنَت شون پاركَر. كما استفاد معهد جديد للتكنولوجيا الحيوية في سان فرانسِسكو، تابع لجامعة كالِفورنيا في بِركلي وفرعها في سان فرانسِسكو وجامعة ستانفرد، من مساهمة سخية تزيد عن نصف مليار دولارا من مارك زوگِربَيرگ صاحب الفَيسبُك وزوجته، طبيبة الأطفال پرِسيلا چان. وفي منطقة خليج كالِفورنيا، كان لي شرف إطلاق معهد الجينوميات المبتكرة، الذي يهدف الى تسخير تقنيات مثل كرِسپَر لقيادة ثورة في الهندسة الوراثية ومكافحة الأمراض.

إذا كانت هذه الأمثلة الحديثة تشير الى أيّ شيء، فإنّ مستقبل الطبّ سيشمل ميزة كرِسپَر بشكل متزايد ويعكس بشكل متزايد ايضا التحالفات الجديدة وشركات القطاعين العام والخاص. لكنّنا لسنا بحاجة الآن أن ننتظر لنرى قوة كرِسپَر في الوقاية من الأمراض، فالدليل أمامنا مباشرة.

يوضح العمل في المختبرات على النماذج الحيوانية بالفعل أنّ تقنية كرِسپَر لها قدرة لا تصدّق على تعقب واصلاح الجينات المحوّرة داخل المخلوقات. في شهر كانون الأول من عام 2013، بعد أقل من عام من إعلان العديد من المختبرات، بما فيها مختبري، عن الإستخدام الناجح لكرِسپَر المشتقّ من جزيئات البكتريا في الخلايا البشرية لمراجعة الجينات، برمج فريق من الباحثين الصينيين جزيئات كرِسپَر للعثور على حرف واحد واصلاحه في طفرة فيها ما يقرب من 2.8 مليار حرفا من DNA لجينوم

فأر. لقد فعلوا ذلك واجروا أوّل علاج جيني مباشر قائم على كرِسپَر لمرض في حيوان حيّ.

شعرت بالإغتباط لهذه الأخبار، على الرغم من أنّني لا استطيع القول بأنّني فوجئت بها، نظرا للسرعة التي تمّ فيها تنفيذ التكنولوجيا. لايزال مَثلُ انجاز الباحثين شيئا بالغ الأهمية لأنّه كان الأوّل في سلسلة جديدة من العلاجات الجينية الدقيقة بشكل رائع، وبدا أنّه يمثل حقبة جديدة في الطبّ. حقبة فيها على الأقلّ بعض من أكثر من 7 آلاف مرض وراثي بشري ناجم عن طفرة جينية معيّنة يمكن علاجها، بفضل أداة جزيئية ذات مقاس واحد يناسب الجميع.

لقد عالجت تجارب إثبات المبدأ في الصين فأرا يعاني من عتم في عدسة العين Congenital Cataracts، وهو اضطراب يُسبب فيه الجين المعاب غشاء وتدهورا في الرؤية. استخدم العلماء على مدار عامين متتالين تقنية كرِسپَر لعلاج الفئران الحيّة من الحثل العضلي (وهو مرض شديد يسبب هزال العضلات) وكذلك الإضطرابات الأيضية Metabolic Disorders المختلفة، التي تصيب الكبد. في غضون ذلك الوقت، عمل مئات الباحثين في الخلايا البشرية المُستنبتة في المختبرات، والتي غالبا ما كانت مشتقة من عينات أنسجة المرضى باستعمال كرِسپَر لإصلاح عدد متزايد باستمرار من طفرات الحمض النووي المرتبطة ببعض الأمراض الوراثية الأكثر تدميرا، اعتبارا من مرض الخلايا المنجلية Sickle Cell Disease والهيموفيليا Hemophilia الى التليف الكيسي Cystic Fibrosis ونقص المناعة المشتركة الشديد Severe Combined Iimmunodeficiency. سواء كانت المشكلة الأساسية أحرفا غير صحيحة في تسلسل الحمض النووي أو أحرفا مفقودة أو أحرفا غريبة، وحتى شذوذ الكروموزومات الكبيرة Chromosomal Abnormalities، يبدو أنّه لا يوجد خطأ جين واحد أو مجموعة كبيرة جدّا، يتعذّر على كرِسپَر إصلاحها.

تتجاوز الفائدة المحتملة لتعديل الجينات العلاجي مجرّد إعادة الجينات المحوّرة الى حالتها الصحية. بعض العلماء يستخدمون تقنية كرِسپَر في

الخلايا البشرية لمنع العدوى الفايروسية تماما، مثل تطوّر نظام الدفاع الجزيئي هذا بشكل طبيعي لتقوم به البكتريا. في الحقيقة، تهدف التجارب السريريّة الأولى لاستخدام التنقيح الجيني لعلاج فايروس نقص المناعة الطبيعية/الأيدز بتعديل الخلايا المناعية للمريض بحيث لا يتمكن الفايروس من إختراقها. وفي جهد تاريخي آخر، تمّ انقاذ حياة الإنسان الأولى عن طريق جينات التنقيح بالإقتران مع اختراق آخر في الطبّ، وهو العلاج المناعي للسرطان، الذي يقوم فيه الجهاز المناعي بتدريب الجسم على تعقّب الخلايا السرطانية وقتلها.

من السهل أن ينشغل الفرد بالإثارة. حقيقة أنّ التنقيح الجيني قد يكون قادرا على عكس مسار المرض بشكل دائم، من خلال استهداف السبب الجيني الكامن وراءه، وهو أمر مثير للغاية. لكنّ أكثر من ذلك وكذلك حقيقة، أنّه يمكن إعادة برمجة كرِسپَر لاستهداف تسلسلات جديدة من الحمض النووي، وبالتالي الأمراض الجديدة. بالنظر الى الإمكانات الهائلة لكرِسپَر، لقد اعتدت خلال السنوات العديدة الماضية على إقتراب شركات الأدوية القائمة مني تطلب مساعدتي في تعلّم تقنية كرِسپَر وحول كيفية نشرها في البحث عن تطوير علاجات وأدوية جديدة.

لكنّ تعديل الجينات العلاجي لا يزال في مهده، في الواقع إكلينيكيّا. بدأت التجارب للتوّ، ولا تزال هناك اسئلة مهمّة حول كيفية القيام بذلك، وستتطوّر الأمور من هنا. الكفاح المستمرّ منذ عقود من أجل تحقيق الخير على الوعد بالعلاج الجيني يجب أن يكون بمثابة تذكير طبّي دائما بأنّ التقدّم يكون أكثر تعقيدا ممّا قد يبدو. بالنسبة لكرِسپَر أيضا، الطريق المؤدي من المختبر الى العيادة سيكون طويلا ووعرا.

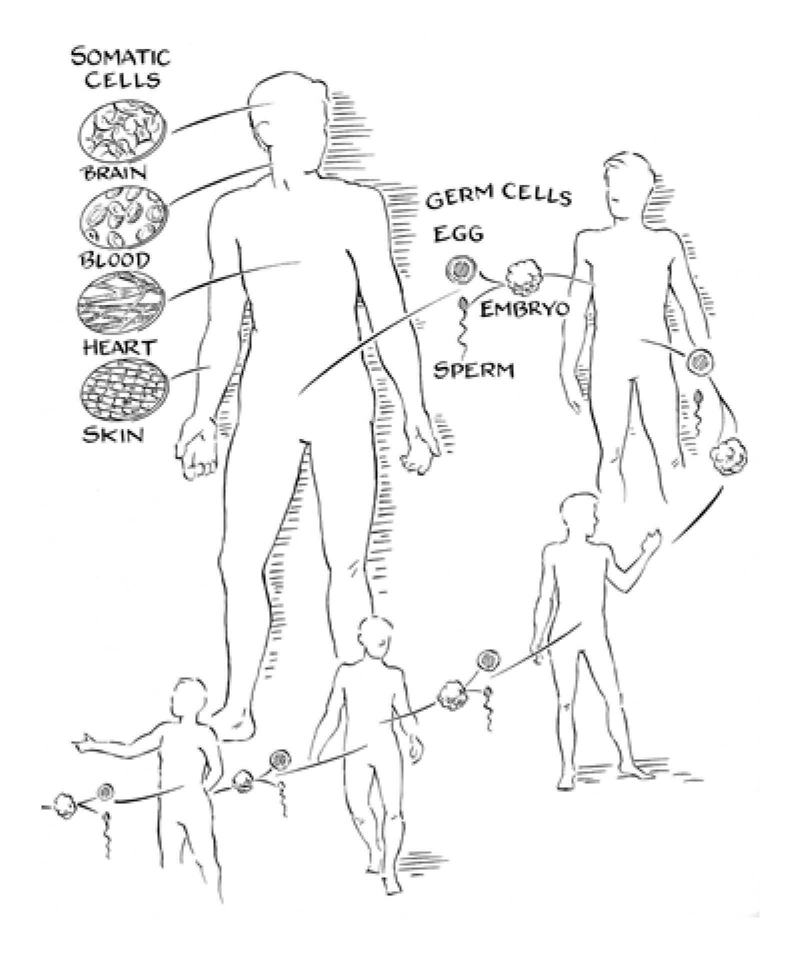
يُعدّ تحديد انواع الخلايا، التي يجب استهدافها، أحد المُعضلات العديدة التي يواجهها الباحثون. هل يجب عليهم تعديل الخلايا الجسديّة (المشتق اسمها من سوما اليونانية Soma، التي تعني "الجسم") أو الخلايا الجرثومية (المستقى إسمها من الكلمة اللاتينية Germen، التي تعني "برعم"). يقطع

التمييز بين هاتين الفئتين من الخلايا، قلب أحد النقاشات سخونة وحيويّة في عالم الطبّ اليومَ.

الخلايا الجرثومية هي أيّة خلايا يمكن وراثة جينوماتها عن طريق الأجيال اللاحقة، وبالتالي فهي تشكّل السلالة الجرثومية للكائن الحي، بمعنى تيار المادة الوراثية التي تنتقل من جيل الى الجيل التالي. من المعروف أنّ البويضات عند الأناث والحيوانات المنوية عند الذكور هي الخلايا الجرثومية الأكثر وضوحا لدى البشر. السلالة الجرثومية لدي هؤلاء البشر تشمل أيضا اسلاف هذه الخلايا الجنسية الناضجة وكذلك الخلايا الجذعية المبكّرة جدّا من تطوّر الجنين البشري.

وبالمقابل، فإنّ الخلايا الجسدية هي تقريبا كافة الخلايا الأخرى في الكائن الحي، بما فيها خلايا القلب والعضلات والدماغ والجلد والكبد، بمعنى الخلايا التي لا يمكن نقل حمضها النووي وراثيّا للذريّة.

قفز علماء وراثة الفئران، ومربو الحيوانات بشكل عام، الى فرصة تغيير الخلايا الجرثومية باستخدام تقنية كرِسپَر. وهذا الإقبال هو بسبب كون تعديل السلالة الجرثومية أسهل طريقة لاثبات قوّة علاج التكنولوجيا. في العادة، وبحلول الوقت الذي يكون فيه الفأر مسبّبا للمرض الوراثي، تصل الطفرة الى مرحلة البلوغ، ويكون قد فات الأوان لتصحيح الخطأ. ما بدأ كخطا في خلية بويضة واحدة مخصّبة تمّ نسخها الى مليارات من سليل من الخلايا، الأمر الذي يجعل من المستحيل القضاء على أثر المرض. تخيّل محاولة تصحيح خطأ في مقال إخباري بعد طباعة الصحف وتوزيعها، مقارنة بالوقت الذي لا تزال فيه المقالة مجرّد نصّ في ملف داخل جهاز كومپيوتر المحرر. من خلال التركيز على السلالة الجرثومية، يمكن للعلماء إرسال كرِسپَر الى الجنين في أولى مراحل تطوّره وعكس الطفرة في خلية واحدة. عندما يتطور ذلك الجنين الى كائن بالغ، يكون الحمض النووي المعدّل قد استنسِخ بأمانة في كلّ خلية من "بنات وابناء" تلك الخلية، بما في ذلك الخلايا الجرثومية، التي سينقلها الجينوم في النهاية الى الأجيال اللاحقة.



الفرق بين الخلايا الجسديّة والجرثومية

ولكن بينما كان تنقيح الخطّ الجرثومي مفيدا كأداة بحث على الفئران في المختبر، يشكّل استخدام هذه الأداة على البشر تحدّيات كبيرة تتعلق بالسلامة والأخلاق. هل ينبغي لنا حقا أن نتلاعب بجينوم الأفراد، الذين لم يولدوا بعد وتعديل مجموعة الجينات البشرية Homo Sapiens القائمة بطريقة لا يمكن عكسها بسهولة؟ هل نحن كنوع على استعداد لتولي السيطرة الى جانب المسؤولية ايضا عن تطوّرنا الخاصّ، عن طريق تحوّير جينوماتنا بشكل هادف بدلا من ترك "مكياجها" Makeup للصدفة؟ هذه مسألة هائلة شائكة سأتطرق اليها في الفصلين الأخيرين من هذا الكتاب.

من الناحية الأخلاقية، يُعدّ تنقيح الخلايا الجسدية لعلاج الأمراض الوراثية أكثر وضوحا من تعديل الخلايا الجرثومية، لأنّ التغييرات لا يمكن أن تنتقل الى أحفاد المريض. ومع ذلك فهي عمليا أكثر تعقيدا. إنّ عكس الطفرة

المسبّبة للمرض في خلية جرثومية بشرية واحدة أسهل بكثير من محاولة فعل الشيء ذاته داخل بعض من 50 تريليون خلية جسدية تشكّل جسم الإنسان. لتحقيق ذلك، يتعيّن على العلماء حلّ مجموعة من المشكلات الجديدة. يجب علينا حلّها إذا اردنا مساعدة العديد من الرجال والنساء والأطفال المصابين بأمراض وراثية. في هذه الحالات، فإنّ تعديل الخلايا الجرثومية لن يخفف من معاناتهم. لقد فات الأوان لذلك. تنقيح الخلايا الجسدية هو السبيل الوحيد.

قد يكون من الصعب تخيل أنّ تنقيح الجينات يمكن أن يعكس مسار مرض يصيب انسانا، ناهيك عن شخص بالغ يعيش تبعات مرضه طيلة حياته. جذور المرض عميقة عند تلك النقطة، وقد لا يؤدي تغيير الحمض النووي للمريض الى التراجع عن الآثار المتراكمة للشفرة الجينية الخاطئة.

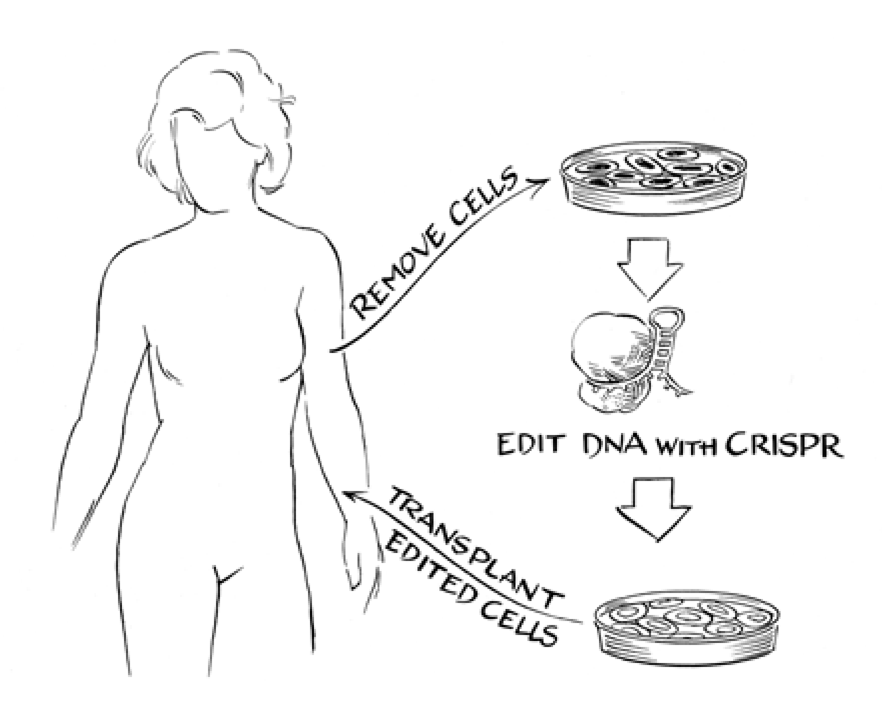
من المؤكّد أنّ هناك حدودا لما سنتمكن القيام به باستخدام تقنية CRISPR في هذا الصدد. بعض الأمراض ليست لها اسباب وراثية واضحة، رغم أنّها في بعض الحالات مثل فصام الشخصيّة Schizophrenia والسمنة Obesity تلعب دورا معقدا، لوجود العديد من الجينات المتورّطة Genes Implicated، ولكن كلّ واحد منها يُساهم في جزء صغير فقط في التأثير. بالنظر الى مدى صعوبة استخدام كرِسپَر لتعديل جين واحد فقط بأمان وفعالية في جسم الإنسان، فمن غير المحتمل أن نبدأ في تعديل جينات متعدّدة في أيّ وقت قريب.

توفّر تقنية كرِسپَر اعظم أمل لعلاج الأمراض الوراثية أحادية الجين Monogenic Genetic Diseases. وهي الأمراض الناجمة عن جين واحد متحوّر. على المستوى الأساسي، تنشط هذه الأمراض حين ينتج هذا الجين المتحوّر پروتينا معابا أو لا ينتج پروتينا معيّناعلى الإطلاق. إذا نجح التنقيح الجيني في استعادة الإنتاج الطبيعي الصحّي الموجود قبل أن تسبّب الطفرة أيّ ضرر لا رجعة فيه، يجب أن يكون ذلك بمثابة تدخّل لمرة واحدة، وتستمرّ آثاره العلاجية لبقية حياة المريض. يقف هذا على النقيض من قائمة علاجات الأمراض الوراثية، التي تعتمد غالبا على الحلول المؤقتة التي تنطوي على

زرع أو تعاطي المخدّرات بشكل متكرّر. الأهم من ذلك، لن يحتاج الأطباء الى تعديل جميع الخلايا في جسم المريض لكي يشفى من مرض وراثي. على الرغم من أنّ جميع الخلايا تمتلك الحمض النووي المسبب لطفرة المرض، غالبا ما تظهر الأعراض في الأنسجة، التي يكون الأداء الطبيعي للجين المتحوّر فيها هو الأكثر نشاطا. على سبيل المثال، يؤثر نقص المناعة في الغالب في خلايا الدم البيضاء للإصابة بمرض هنتِنگتُن Huntington الذي يؤثر في المقام الأوّل على الخلايا العصبية في الدماغ. ويؤثر مرض فقر الدم المنجلي فقط على خلايا الدم الحمراء الحاملة للهيموگلوبين، والتليّف الكيسي يفعل أكثر تلفه في الرئتين. لأنّ آثار الأمراض الوراثية تميل الى أن تكون بهذه الطرق، ستحتاج العلاجات الى تطبيب الخلايا الأكثر تضرّرا في اجزاء من الجسم دون غيرها.

هذا لا يعني أنّه سيكون من السهل إيصال كرِسپَر الى هذه المواقع، أقلّ كثيرا من الحصول عليه داخل الخلايا نفسها. مشكلة الإيصال هذه هي واحدة من اعظم التحدّيات التي تواجهها تقنيات تنقيح الجينات الجسدية على وجه الخصوص.

يمكن تقسيم ستراتيجيات الإيصال/التسليم المتاحة الى قسمين رئيسيين: فئة التنقيح الجيني في الجسم الحيّ وفئة التنقيح الجيني خارج الجسم الحيّ. في النهج الأوّل، يتم إرسال كرِسپَر مباشرة الى داخل جسد المريض للقيام بعمله في الموقع المطلوب. غير أنّه جرى أخيرا تنقيح الجينات خارج الجسم، ثمّ إعادة وضعها داخل جسم المريض. العلاج الحي الخارجي هو نهج أبسط بكثير، ومنذ ذلك الحين أخذ العلماء بالفعل يُنقحون الجينات داخل مختبراتهم. إنّنا نسير خطوة أقرب الى هذا النوع من العلاج في الجسم الحي. فائدة أخرى لتنقيح الجينات خارج جسم المريض، هو أنّ الخلايا المعدّلة جينيّا يمكن أن تخضع لرقابة صارمة ومتابعة جودة إختبارها، قبل نقلها لجسم الإنسان.



تطبيقات علاج كرِسپَر خارج الجسم الحي

يتطلب تنقيح الجينات خارج الجسم الحي من الأطباء إزالة عيّنة من الخلايا المريضة من الجسم أوّلا. وهي مناسبة بشكل فريد لعلاج امراض الدّم. باستخدام مزيج من تعديل الجينات والتبرّع بالدم وتحسن تقنيات ذلك، يمكن للأطباء أخذ عينة من خلايا الدم المصابة من جسم المريض وتنقيحها باستخدام كرِسپَر، ومن ثمّ إعادتها الى الدورة الدموية.

إثنان من الأهداف المرضية الواعدة لعلاجات كرِسپَر خارج الجسم الحي، هما مرض فقر الدم المنجلي Sickle Cell Disease وبِتا ثلاسيميا Beta-Thalassemia. وهما الأكثر شيوعا بين الأمراض الوراثية، وكلاهما ناتج عن عيوب جزيئية في الهيموگلوبين. وهذا هو مكون الپروتين الرئيسي لخلايا الدم الحمراء والذي ينقل الأوكسجين من الرئتين الى أنسجة الجسم. مصادر هذه العيوب الجزيئية هي طفرات الحمض النووي في جين بِتا گلوبين Beta-Globin Gene، الذي يُشفّر إحدى سلسلتي الپروتين الفريدتين اللتين تشكّلان جزيء الهيموگلوبين.

يمكن في الواقع الشفاء من مرضي الخلايا المنجلية وبِتا ثلاسيميا عن طريق زرع نخاع العظام. عندما يقوم الأطباء بزراعة خلايا نخاع العظام من

فرد سليم الى فرد مريض، تنتج الخلايا الجذعية في النخاع خلايا دمّ حمراء غزيرة وصحية جديدة لبقية الخلايا طيلة حياة المريض. لكنّ المشكلة في هذا النوع من زرع الخلايا الجذعية، هي أنّه لا يوجد متبرّعون كافون تقريبا يتطابقون مناعيا وعلى استعداد لمثل هذه العملية. حتى عند العثور على متبرّع مطابق وجسم المريض يتقبّل الخلايا المزروعة، لا يزال الإجراء محفوفا بالمخاطر، إذ قد يحدث ردّ فعل مناعي عكسي Reverse Immunological Reaction يمكن أن يكون قاتلا.

قد يحلّ التعديل الجيني هذه المشكلة من خلال السماح للمرضى بالقيام بدور المتلقي والمتبرّع بالخلايا الجذعية معا. إذا كان الأطباء يستطيعون عزل خلايا الجذع من نخاع عظام المريض واصلاح خلايا جين بِتا گلوبين الطافرة باستخدام كرِسپَر، ثمّ اعادة تلك الخلايا المعدّلة الى جسم المريض، فليس هناك داع للقلق بشأن توفر المتبرعين أو خطر حدوث صدام مناعي بين جسم المريض والخلايا المعدّلة. لقد أثبت العديد من المختبرات بالفعل إمكانية ذلك بشكل مقنع، أي أنّه يمكن إصلاح خلايا المريض بدقة في المختبر، وذلك عن طريق تهيئة الخلايا المعدّلة التي تنتج كمّيات قوية من الهيموگلوبين الصحي/ السليم. حتى أنّ الباحثين أظهروا أنّ الخلايا البشرية المعدّلة يمكن أن تعمل في اجسام الفئران، التي تعاني من نقص المناعة! إنّ فرَق مراكز البحوث الأكاديمية وفرَق الشركات التجارية تعمل لإتاحة هذا الإجراء للمرضى من البشر.

هناك سبب وجيه للشعور بالتفاؤل بشأن مثل هذه التجارب السريرية لتنقيح الجينات خارج الجسم الحي، بالنظر الى التطوّرات الأخيرة في مجال ذي صلة بالعلاج الجيني خارج الجسم الحيّ. يجب أن نتذكّر أنّ اصلاحات تنقيح الجينات المتحوّرة تجري مباشرة في الجينوم، في حين أنّ العلاج الجيني يوصل بين الجديد والسليم من الجينات في الجينوم. تقوم شركة التكنولوجيا الحيوية Bluebird Bio بتطوير منتج يعالج مَرَضي الخلايا المنجلية وبِتا ثلاسيميا عن طريق إدخال جينات بِتا گلوبين Beta-Globin Genes جديدة في خلايا الدم الجذعية. وبالمثل قامت شركة گلاكسو سمِث

كلاين GlaxoSmithKline ببناء عقار فعّال للعلاج الجيني الخاصّ بنقص المناعة المشتركة الشديد SCID عن طريق إدخال الجين المفقود في الجينوم. وفي كلي النهجين نجد ستراتيجية التدخّل العام هي ذاتها: سحب خلايا المريض وتصحيحها/تعديلها في انابيب وصحون الإختبار في المختبر، ومن ثمّ اعادتها لجسم المريض. من المحتمل أن يكون التنقيح الجيني نهجا أكثر أمانا، على الرغم من أنّه قد يزعج الجينوم بأقلّ قدر ممكن.

أظهرت أول تجربة إكلينيكية على الإطلاق لإثبات تنقيح الجينات خارج الجسم الحي Ex Vivo Gene Editing لدى البشر، مدى فاعلية هذا الإجراء وقوته. ومن المفارقات، أنّ الهدف لم يكن مرضا وراثيا على الإطلاق بل يتعلق بفايروس نقص المناعة الطبيعية لدى الإنسان HIV. وعلى الرغم من تطوير هذه التجربة السريرية قبل ظهور تقنية كرِسپَر، فقد تمّ استخدامها في تقنية نوكلياز إصبع الزنك (ZFN) Nuclease Technology، التي أتينا على توضيحها في الفصل الأول. يبشّر هذا النجاح بالخير لاحتمال استخدام التنقيح الجيني لمكافحة الجائحة المذكورة، وكذلك علاج العديد من الأمراض الوراثية.

صدّق أو لا تصدّق، بعض الأشخاص المحظوظين لديهم مقاومة طبيعية لفايروس نقص المناعة البشرية. هؤلاء الأفراد يفتقرون الى 32 حرفا من الحمض النووي في جين البروتين المسمّى CCR5، الموجود على سطح خلايا الدم البيضاء، وهي تلك الخلايا التي تشكّل الحجر الأساس لجهاز المناعة في الجسم. إنّ پروتينات CCR5 هي إحدى أجزاء سطح الخلية، التي يلتصق بها فايروس HIV خلال المرحلة الأولى من غزوه. وهذا النقص المحدّد البالغ 32 حرفا يتسبّب في قطع پروتين CCR5 ويمنعه من التواجد على سطح الخلية. وبدون ارتباطها بپروتينات CCR5، لا تجد جزيئات مرض فايروس HIV محطّ قدم لها فتموت، وتنجو الخلايا من الإصابة بها.

لا يوجد فعليّا في الأشخاص المنحدرين من أصل أفريقي وآسيوي مثل هذا النقص في أحرف پروتين CCR5، لكنّه منتشر الى حدّ ما بين الناس المنحدرين من أصل قوقازي، إذ يمتلك حوالي 10-20% من هؤلاء على

نسخة واحدة من الجين المتحوّر. الأشخاص الذين يمتلكون نسختين Homozygous Individuals فتكون لديهم مقاومة شديدة كاملة لنقص المناعة البشرية HIV. ما يقرب من 1-2% من القوقازيين في جميع انحاء العالم، ومعظمهم في شمال شرق أوروپا، محظوظون بما فيه الكفاية للحصول على هذه السمة/المناعة. الأفراد الذين يفتقرون الى CCR5 يتمتعون عادة بصحة جيدة، وحتى لديهم انخفاض في نسبة مخاطر الإصابة ببعض الأمراض الإلتهابية، علما بأنّ الپروتين المفقود لا يُسبّب أيّة آثار سلبية. الخطر الوحيد المعروف لعدم وجوده، هو احتمال زيادة القابلية للإصابة بفايروس غرب النيل West Nile Virus.

ممّا لا يثير الدهشة، أنّ صناعة المستحضرات الصيدلانية قد كرّست موارد هائلة لتطوير الأدوية التي تعطّل التفاعل بين فايروس نقص المناعة البشرية وپروتين CCR5، على أمل حماية الأشخاص، الذين لم يحالفهم الحظ بنسختين من حذف 32 حرفا في جينوماتهم. ولكن أظهرت الدراسات الحديثة بشكل قاطع أنّه يمكننا تحقيق نفس الشيء، أي منع فايروس نقص المناعة البشرية من الإلتصاق بـ CCR5بواسطة تنقيح جين CCR5 نفسه. لقد قامت مختبرات متعدّدة بالفعل باجراء هذا الأمر باستخدام كرسپَر، على الأقل مع الخلايا في صحون المختبرات. لكنّ الفضل للنجاح الأوّل في تنقيح جين CCR5 في الكائنات البشرية Human Subjects يعود الى تكنولوجيا ZFN، وشركة مقرّها في كالِفورنيا تُسمّى Sangamo Therapeutics.

من خلال العمل المشترك بين الأطباء في مستشفى جامعة پَنسِلفَينيا والباحثين في شركة سانگامو المذكورة، جرت تجربة سريرية باستخدام عقار لتنقيح جينات لطرد جين CCR5 من الخلايا. استهدفت المرحلة الأولى من المحاولة في المقام الأوّل اختبار سلامة الدواء. أراد الباحثون معرفة ما تمّ تنقيحه من الخلايا، التي تمّ تعديل حمضها النووي في المختبر، سيتم قبولها في اجسام المرضى دون آثار جانبية كبيرة. وكما اتّضح، سيظهر أيضا مدى فعالية تنقيح الجينات في عكس مسار المرض.

استخلصت الدراسة أوّلا عيّنة من خلايا الدم البيضاء من كافة المرضى الإثني عشر المصابين بنقص المناعة الطبيعية، والذين التحقوا بدراسة شركة سانگامو. تمّ تنظيف خلايا الدم البيضاء في المختبر وتنقيحها باستخدام تقنية ZFN، التي استهدفت قطع الحرف رقم 155 في جين CCR5. نظرا لأنّ الجين المقطوع تمّ إصلاحه باستخدام ربط الطرف المعرّض للخطأ، كان من المتوقع معرفة إنْ كانت التغييرات الناتجة كافية لتعطيل الجين ومنع أيّ پروتين CCR5 الوظيفي من الإنتاج. بعد ذلك تمّ السماح للخلايا المنقحة بالتكاثر في المختبر. أخيرا تمّت إعادة حقن Reinfused كلّ مريض/ية بخلاياه/خلاياها المعدّلة الخاصّة، ثمّ مراقبة الحال على مدار دورة تقرب من 9 أشهر.

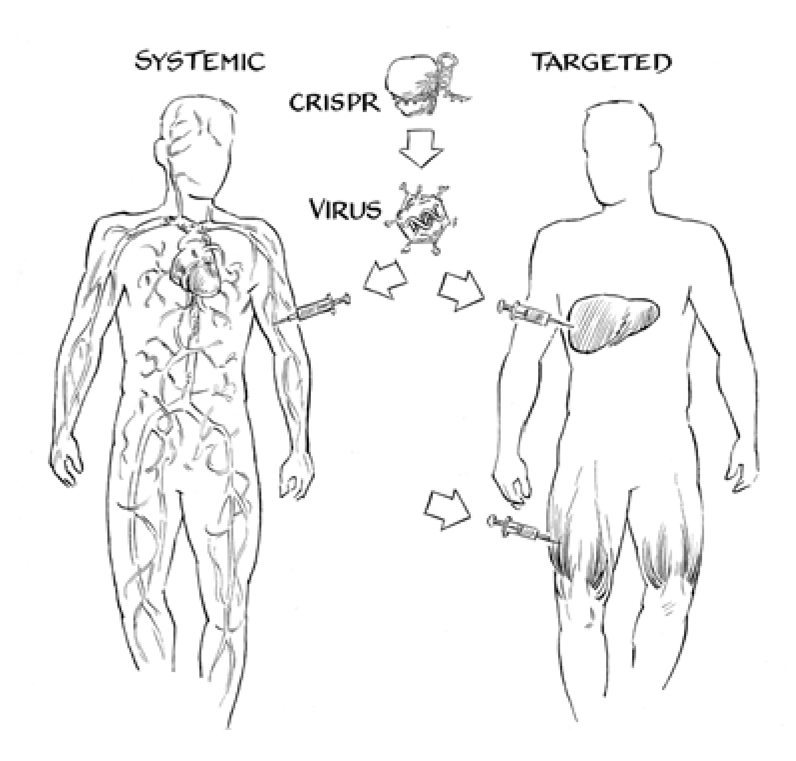
خلص الباحثون، الذين اجروا التجربة، الى أنّ دفعات الخلايا المناعية المعدّلة من CCR5 "آمنة في حدود هذه الدراسة." ربّما لم يكن ذلك اكتشافا مذهلا، لكنّه مع ذلك مشجّع ويعطي الإشارة الى امكانية استخدام التعديل الجيني علاجيّا في حالات المرض، على الأقلّ خارج الجسم عن طريق الخلايا المعدّلة التي تتكاثر في المختبر. كما كانت هناك نتائج اخرى واعدة بقيت طي الكتمان في تلك الدراسة. وجد الأطباء أنّه بالإضافة الى اظهار المثابرة طويلة الأمد في الجسم (وهي علامة على أنّ الخلايا المزروعة قد تطوّرت وتكاثرت بسهولة)، قد تسبّبت في انتعاش مستويات فايروس نقص المناعة البشرية ببطء أكبر من المعتاد عند توقف العلاج بمضادات الفايروسات القهرية Antiretroviral Therapy مؤقتا. بعبارة أخرى، كانت هناك علامات واضحة على أنّ علاج تقنية ZFN قد نجح في الحدّ من العدوى، ليس بفعل دواء نموذجي ولكن بإحداث تغيّرات أحادية الحرف Single-Letter Changes في جينومات المرضى.

على الرغم من أنّ تقنية ZFN كان لها السبق في الميدان، فقد تمّ بالفعل استخدام تقنية كرِسپَر لاستكشاف العديد من العلاجات الممكنة التي تهدف للقضاء على فايروس نقص المناعة البشرية. تتضمن إحدى المقاربات برمجة كرِسپَر لاستهداف المواد الجينيّة ومنها فايروس نقص المناعة

البشرية، بتخليص خلايا المرضى من فايروسها عن طرق قطع الحمض النووي المُعدي في جينومات المرضى. طريقة أخرى قد تكون أفضل وصفا بأنّها "طريقة الصدمة والقتل" Shock and Kill. وهي تستخدم شكلا معطّلا من كرِسپَر لإيقاظ الفايروس الخامل عن عمد، بحيث يمكن استهدافه باستخدام الأدوية المتوفرة حاليا.

اصبح من الواضح أنّ الإحتمالات السريرية لتنقيح الجينات خارج الجسم الحيّ هائلة، سواء تمّ تسخيرها لعلاج الأمراض الوراثية أو العدوى الفايروسية. ولكن بالطبع، ليست كلّ الأمراض متجذّرة في الدّم. الأمراض التي تصيب أنسجة الجسم لا يمكن للأطباء الإعتماد على العلاجات، التي تتطلب سحب الخلايا المصابة وإعادتها لجسم الإنسان ثانية وهي سليمة. لعلاج امراض الأنسجة، الإجراءات المطلوبة هي ببساطة "عدوانية" للغاية وخطيرة للغاية Too Invasive and Too Risky. سنحتاج الى توصيل كرِسپَر بجسم المريض وصولا الى الأنسجة حيث يكون للمرض تأثير واضح. لا يزال أمامنا وقت طويل وطريق شاقّ، قبل أن يكون من الممكن تقديم هذا العلاج للمرضى. ولكن تشكّل التطوّرات، التي يتمّ احرازها في هذا المجال بعضا من أكثر التطوّرات التي لا تُصدّق في العلوم الطبية، التي رأيتها من قبل.

قبل أن يتمكّن الأطباء من علاج المرضى الذي يحتاجون الى تعديل الجينات في الجسم الحي، سيحتاج العلماء الى حلّ العديد من المشكلات، التي يتمّ اتباعها خارج الجسم والتحايل عليها بدقة. يجب أن يكتشف الأطباء كيفية إدخال تقنية كرِسپَر كي تصل الى الأنسجة الأكثر إصابة بمرض معيّن. بالإضافة الى ذلك، يجب أن يتمّ إنجاز ذلك دون إثارة استجابة مناعية في اجسام المرضى. علاوة على ذلك،



تطبيقات علاج كرِسپَر داخل الجسم الحي

يجب أن يكون Cas9 ودليل RNA الخاصّ به مستقرّين بما يكفي للبقاء على قيد الحياة داخل الجسم حتى اكتمال عملية التنقيح. لمواجهة هذه التحدّيات، إنقلب بعض باحثي كرِسپَر الى إحدى وسائل التوصيل المفضّلة لديهم، وهي الفايروسات. الفايروسات بارعة بشكل لا يُصدّق في إيصال المواد الجينيّة الى داخل الخلايا المضيفة. في الحقيقة، لقد فعلوا ذلك، إذ كانت لديهم ملايين السنين من التطوّر الذي ساعدهم في إتقان حرفتهم. إنّها حرفة عالية متخصصة في إصابة انواع معينة من الأنسجة والأعضاء. أصبحت بعض هذه الفايروسات آمنة نسبيّا للإستخدام. بفضل عقود من هندسة الجينات، تمّت إعادة تجهيز الفايروسات المتخصّصة بالكامل بحيث لا تزال قادرة على ايصال الحمض النووي الى الجسم، سواء بشكل منهجي أو لأعضاء معينة. لا يمكن لهذه الفايروسات إصابة مضيفها بأيّ شيء باستثناء الحمولات العلاجية التي يبعثها الباحثون لأنسجة الجسم المعنيّة.

يشكّل أحد النواقل One Vector، وهو المصطلح العلمي العام لناقل المعلومات الجينية، رصيدا كبيرا بشكل خاصّ للباحثين العاملين على علاج تنقيح الجينات داخل الجسم الحي. هناك فايروس بشري غير ضار يُعرف باسم الفايروس المرتبط بالغدة Adeno-Associated Virus. يثير فايروسAAV استجابة مناعية خفيفة فقط ولا يُعرف عنه أنّه يتسبّب في أيّ مرض بشري. يمكن تجهيز هذا الناقل الفايروسي بسهولة بالجينات العلاجية التي تُشفّر Cas9 والحمض النووي الريبي المرشد له RNA. وهو فعّال للغاية في توصيل المادة الجينيّة للخلايا المضيفة. علاوة على ذلك، يمكن هندسة الفايروس بشكل دائم في الجينوم بالطريقة، التي تعمل بها الفايروسات الأخرى. تساعد هذه الميزة في تجنّب إدخال الحمض النووي الخاطئ في أجزاء حساسة من الجينوم. وإذا حدث هذا فإنّه يُفسد جهود العلاج الأخرى، كما حدث سابقا.

الجانب الآخر المشجّع في الناقل الفايروسي AAV هو تنوّعه المطلق. بواسطة عزل سلالات مختلفة من الفايروس ثمّ خلطها والمطابقة بينها بطرق مختلفة، قام الباحثون بتجميع "عائلة" Family من نواقل AAV، التي يمكن أن تستهدف الخلايا في العديد من انواع الأنسجة المختلفة. فمثلا، سلالة واحدة من AAV بالذات قد تكون الأنسب لتوصيل كرِسپَر الى خلايا الكبد، بينما قد تعمل سلالة أخرى بشكل أفضل في الجهاز العصبي المركزي أو الرئتين أو العيون أو عضلات القلب أو الهيكل العظمي.

رأينا في العضلات واحدة من أقدم المحاولات وأكثرها إثارة تدّل على أنّ تقنية كرِسپَر يمكنها تخفيف الآثار المدمّرة للأمراض الوراثية في الجسم الحيّ. في الوقت الذي تمّ فيه عرض تطبيق التقنية على فأر نموذجي، هناك كلّ الأسباب للإعتقاد بأنّها ستكون فعالة في الأشخاص ايضا، ليس أقلّها المرض الوراثي، الذي اعتدنا على علاجه والمنتشر للأسف في جنسنا البشري.

إنّ مرض ضمور/هزال العضلات المعروف باسم الحثل العضلي الدوچيني Duchenne Muscular Dystrophy واختصارا (DMD)، هو

النوع الأكثر شيوعا من الحثل العضلي في العالم. يرثه واحد من كلّ 3600 طفلا ذكرا. لا تظهر على مرضى (DMD) اعراض عند الولادة، لكنّ المرض يظهر ويتطوّر بسرعة مدمّرة، بدءًا من سن 4 سنوات تقريبا. يعاني المرضى من انتكاس شديد في العضلات، وعادة ما يتمّ ربطهم على كرسي متحرّك في سن 10 سنوات، ويموت معظمهم حين يبلغون من العمر 25 عاما، بعد أن تستحوذ عليهم مضاعفات التنفس وتدهور العضلات الأكثر حيوية، وهي عضلة القلب.

يمكن أن ينشأ ضمور العضلات الدوچيني من أيّة طفرة من عدة طفرات في جين DMD، وهو أكبر جين بشري معروف، والذي يُشفّر پروتينا يُسمّى ديستروفين Dystrophin. يُساعد هذا الپروتين خلايا العضلات على الإنقباض، ونقصه الوظيفي هو الأساس في مشكلة مرضى DMD. يتأثر الذكور بشكل غير متناسب به منذ تمّ العثور على جين DMD في كروموزوم X، الذي يمتلكه الذكور فقط. يقترن هذا الكروموزوم مع كروموزوم Y الموروث من الأب، فتتكون نسخة واحدة متحوّرة من DMD تترك الفرد خاليا تماما من الديستروفين. تمتلك الأناث إثنين من كروموزومات X وبالتالي نسختين من جين DMD. طالما أنّ إحدى النسختين سليمة، فيمكن تجنّب اعراض المرض المروّعة. بالرغم من أنّه يمكن أن يتمّ إنقاذ هؤلاء الأناث، ومع ذلك يبقين حاملات للمرض وينقلن جين DMD المتحوّل لما يقرب من نصف ذريتهنّ من الذكور. يجعل هذا النمط الوراثي جين DMD مثالا على مرض وراثي متنحّ Recessive Genetic Disease مرتبط بالكروموزوم X.

هل سيتمكن كرِسپَر من عكس آثار جين DMD؟ لا نزال لا نعرف ذلك، وسنحتاج الى سنوات من البحث والتجارب السريرية للإجابة عن ذلك بثقة. ولكن إذا كانت الدراسات الحديثة على الفئران فيها أيّ مؤشّر، فهناك سبب على أمل أنّ العلاج في الجسم الحيّ سيفعل ذلك. بحلول عام 2015، قام ما لا يقلّ عن 4 مختبرات مستقلة باستخدام تقنية كرِسپَر على فئران كاملة النمو تعاني من ضمور عضلي، واظهرت تقارير تلك المختبرات أنّ

ويلات المرض Disease Ravages يمكن عكسها، عن طريق تعبئة التعليمات الوراثية بواسطة كرِسپَر في نواقل AAV. اصلح الباحثون عضلات الهيكل العظمي وخلايا عضلة القلب، إمّا عن طريق حقن الفايروسات المحمّلة في عضلات الفأر أو عن طريق إيصال الفايروسات الى نفس الأنسجة عن طريق الدّم. لقد نجحوا في تشغيل جينات الديستروفين الصحيّة/السليمة، واظهرت الفئران، التي تلقت المعالجَة تحسنّا كبيرا في قوّة عضلاتها بعد تلقي ذلك العلاج.

حضرت عرضا تقديميّا لتلك البيانات من قبل أرِك أولسُن، الأستاذ في كلية الطب بجامعة تكسَس، فرع ساوثوستَرن. كان معجبا باستخدام علاجات كرِسپَر في الجسم الحيّ. وجعلني ذلك العمل آملة أنّه سيكون من الممكن في يوم ما علاج الأمراض الوراثية الى جانب مرض DMD. على سبيل المثال، استخدام اصدار جديد من كرِسپَر تمّت برمجته لتنقيح جين مختلف ونسخة من AAV أكثر ملائمة لاستهداف الكبد. إستخدم فريق معهد ماسَچوست للتكنولوجيا MIT التعديل الجيني لعلاج الفئران من الطفرة الجينية، التي تسبّب حالة تُعرف باسم تيروزين الدمّ Tyrosinemia. يمكن أن يسبّب المرض لدى البشر تراكم الأيض السّامّة Accumulation of Toxic Metabolites وتلف الكبد على نطاق واسع. إذا لم يعالج هذا المرض قبل سنّ 10 سنوات، فإنّه يسبب الوفاة. ومع ذلك في نموذج الفأر، أصلح كرِسپَر الجين التالف وعكس بنجاح مسار المرض.

كما أوصل الفايروس الناقل AAV ايضا تقنية كرِسپَر الى ادمغة الفئران البالغة والى رئتيها وخلايا الشبكية في عيونها، وكلّ هذه قد تتحوّل في النهاية الى علاجات بشرية للتخلص من الإضطرابات الوارثية مثل مرض الهنتِنگتُن Huntington’s Disease والتلف الكيسي Cystic Fibrosis والعمى الخلقي Congenital Blindness. في الواقع يستخدم الجين الأول دواء للعلاج المُعتمد للإستخدام التجاري في العالم الغربي للفايروس الناقل. ومن الممكن أن يكون أوّل تعديل جيني معتمدا على تقنية كرِسپَر هو الدواء، الذي يعتمد على التسليم في الجسم الحيّ، وسيفعل الشيء نفسه.

ومع ذلك، فإنّ AAV هو مجرّد واحد من العديد من ستراتيجيات التسليم/الإيصال، التي كان قد تمّ تطويرها لنقل تقنية كرِسپَر الى الخلايا الحيّة. في العالم الفايروسي وحده، هناك مجموعة من "أحصنة طروادة" Trojan Horses المعاد تجهيزها للإستخدام، ولكلّ منها مجموعة فريدة من المزايا والعيوب. أحد الأمثلة هو Adeno Virus، الذي يسبب نزلات البرد، من بين أمراض أخرى، وتساعد الفايروسات المرتبطة بالغدد أثناء العدوى، وهو ما يعطيها اسم AAV. بعد استئصال هذه الفايروسات الغديّة وإزالة مسبباتها الجينية المرضية، يمكن للباحثين إدخال كمية أكبر من الحمض النووي العلاجي بواسطة تلك النواقل. المثال الأبرز هو ما يُسمّى Lenti Viruses المتعلق بفايروس نقص المناعة البشرية، الذي تمّ إبطال مفعوله أيضا في المختبر وتحويله بواسطة مركبات توصيل فعّالة. قدرته مماثلة لتلك الموجودة في AAV، ولكن لديه القدرة على لصق مادته الجينيّة بشكل دائم في جينوم الخلايا التي يغزوها. هذه الميزة مفيدة للبحث الأساسي في المختبر. ولكن بالنسبة للعلاجات في الجسم الحي، يمكن للعلماء ايقاف تشغيل وظيفة الربط المُشار اليها.

ثمّ هناك ستراتيجيات توصيل في الجسم الحي لا تستخدم الفايروسات الغديّة إطلاقا. بناء على التقدّم في تكنولوجيا النانو Nanotechnology، أي علم تصنيع الهياكل تحت المجهرية Submicroscopic Structures، استكشف الباحثون استخدام جزيئات الدهون النانويّة Lipid Nanoparticles لنقل كرِسپَر في جميع انحاء الجسم. تتميز مركبات التوصيل هذه بمقاومة التدهور Resistant to Degradation وسهولة التصنيع والإستفادة من إطلاق كاس9 ودليله، الحمض النووي الريبي في جسد المريض بطريقة مضمونة. يمكن أن تستمرّ الفايروسات وحمولات كرِسپَر الخاصّة به، في الخلايا لفترة طويلة، والتي كما سأشرح، يمكن أن تسبّب مشاكل في عملية التنقيح. لكنّ الجسيمات النانوية الدهنية توفّر لتقنية كرِسپَر العمل بسرعة قبل أن يتمّ تفكيكها بواسطة عمليات إعادة التدوير الطبيعية Natural Recycling في الخلية.

بالإضافة الى توفير علاجات لاضطرابات وراثية معينة، هناك المزيد من علاج واحد من خلال الطرق، التي تستعدّ بها تقنية كرِسپَر لإحداث ثورة في صحة الإنسان. هذه التكنولوجيا الحيوية، لها ايضا تأثير مغيّر للعبة في الدراسة وعلاج أحد أكثر الأمراض، التي يخشاها البشر، ألا وهو السرطان.

يحدث السرطان بسبب طفرات في الحمض النووي، بعضها موروث وبعضها يتمّ اكتسابه على مدار حياة المرء. لذلك، قد يبدو واضحا أنّ تنقيح الجينات يمكن أن يساعد في علاج السرطان، أو حتى الوقاية منه عن طريق القضاء على هذه الطفرات قبل أن تتاح لها الفرصة للقيام بضرر لا رجعة عنه. ولكن هذا ليس في الواقع المجال الذي قدّم فيه كرِسپَر أكبر مساهمة، على الأقلّ ليس بعدُ.

بدلا من أن يكون شكلا من اشكال العلاج في حدّ ذاته، يعمل كرِسپَر على تطوير رعاية مرضى السرطان كأداة ونظام دعم للعلاجات الحالية. إنّه يوسّع فهمنا لبايولوجيا السرطان، وهو كذلك أيضا يعمل في تسريع العلاج المناعي، الذي يستخدمه جهاز مناعة الجسم لمحاربة هذا المرض. على كلتي الجبهتين، أثبت كرِسپَر قيمته كسلاح آخر، واحد من أقوى الأسلحة في قوّة ترسانة البشر في الحرب القديمة ضدّ هذا المرض الخبيث المخيف.

من بين جميع مساهمات تقنية كرِسپَر في الطبّ، هذا هو الشيء الذي من أجله اشعر بتوقع شخصي أكبر. حتى لو لم تعاني من السرطان بنفسك، من المحتمل أنّك تعرف شخصا كانت حياته قد تضرّرت أو انتهت بسبب المرض. في عائلتي، كانت وفاة والدي بسبب سرطان الجلد Melanoma، تجربة قاسية أثّرت عليّ وسلطت الضوء على العديد من التحدّيات للتعامل مع مثل هذا المرض المعقّد. السرطان واحد من أكثر أسباب الوفاة شيوعا في الولايات المتحدة، إذ يأتي في المرتبة الثانية بعد أمراض القلب. بينما رفعت التحسينات في التشخيص والعلاج المبكر معدّلات البقاء على قيد الحياة بشكل كبير خلال العقود الأخيرة، فإنّ الوفيات الناجمة عن السرطان تشير الى أنّه جزء مدمّر من الحياة اليومية. في الولايات المتحدة وحدها، يتمّ تشخيص أكثر من مليون ونصف حالة سرطان جديدة سنويّا، ويموت

نصف مليون شخصا بسبب السرطان كلّ عام. هذا تقريبا 2000 حالة وفاة في اليوم.

إنّ طفرات الحمض النووي المرتبطة بالسرطان يمكن أن تكون موروثة أحيانا. كما يمكن أن تنشأ بشكل عفوي أو تحدث نتيجة التدخين أو التعرّض لمواد مسرطنة أخرى موجودة في البيئة. على مدى العقد الماضي أو نحو ذلك، كان هناك تخصص الضغط لاستخدام تسلسل الحمض النووي لفهرسة الطفرات العديدة، التي تميّز الخلايا السرطانية عن الخلايا السليمة العاديّة. إذا كان يمكن التعرّف على هذه الطفرات، كما يذهب التفكير، يمكن إذن تصميم الأدوية للقضاء عليها، مهما كانت الجينات غير الطبيعية، التي تسبّب تكاثر هذه الخلايا الخبيثة.

ولكن هناك مشكلة. لدينا الكثير من المعلومات بأنّ الطفرات الحرجة المسببة للسرطان مدفونة في بحر شاسع من المواد المساعدة، التي لا تؤثر بشكل مباشر على علم أمراض البشر. في الواقع، أنّ واحدة من السمات المميّزة للسرطان هي زيادة معدل زحف طفرات الحمض النووي في الجينوم، ممّا يجعل من الصعب تحديد الطفرات الموجودة، التي تلعب بالفعل الدور الأكبر في التسبب بالأورام.

قبل تقنية كرِسپَر، كانت ترسانة أدوات دراسة الطفرات المسببة للسرطان، محدودة نوعا ما. يمكن للعلماء اكتشاف وتشخيص الطفرات في العينات/الخزعات Biopsies المأخوذة من المرضى. ويمكنهم دراسة عدد صغير من الطفرات المنفصلة في نماذج الفئران. ولكن الباحثين الآن يتبعون طريقة لتكرار الطفرات المسبّبة للسرطان بدقة، سواء كانت طفرة مفردة أو كثيرة في وقت واحد، وخلال جزء قليل من الوقت، الذي كان مطلوبا في السابق وبجزء بسيط من التكلفة، ممّا ادّى الى انفجار في ابحاث السرطان. بدلا من اختيار الخلايا الطافرة بشقّ الأنفس بشكل صحيح (محنة تعادل واحد في المليون) أو تربية نماذج الفئران المرغوبة على مدى أجيال عديدة تتطلب سنوات من الوقت، يمكن الآن للعلماء استخدام تقنية كرِسپَر لإدخال الطفرات بكفاءة في مسار واحد. تسمح هذه القدرة للعلماء فهم أفضل

للعوامل الجينية الدقيقة، التي تؤدي الى تسبّب في توقف الخلايا عن الإستجابة للإشارات، التي تنظم نموها بشكل طبيعي.

على سبيل المثال، وفي دراسة واحدة أجريت في كلية الطبّ بجامعة هارفرد أراد فريق من الباحثين برئاسة بِنجَمِن إيبرت معرفة الأسباب الجينية المسبّبة لمرض اللوكيميا النخاعية الحادة Acute Myeloid Leukemia، أي سرطان خلايا الدم البيضاء. عن طريق برمجة كرِسپَر لتعديل الجينات المختلفة باستخدام دليل RNA مختلف لمطابقة كلّ جين، شرع الفريق في القضاء على 8 جينات مرشّحة. هذا النوع من تنقيح الجينات المتعدّد لم يكن ممكنا التفكير فيه من قبل. ولكن مع وجود كرِسپَر، كان الأمر واضحا ومباشرا. بعد تنقيح خلايا الدم الجذعية في جميع التركيبات المختلفة، ثمّ حقنها مرة اخرى في مجرى دم الفئران الحية، وانتظر الباحثون لمعرفة أيّ من هذه الفئران سيُصاب بسرطان الدم الحادّ (وهذا نوع من التطبيق العكسي خارج الجسم الحي). ثمّ من خلال فحص تلك الحيوانات والجينات التي لديها، تمّ تعطيل نشاطها باستخدام تقنية كرِسپَر. إستنتج فريق إيبرت مجموعة دقيقة من الطفرات الجينية اللازمة والكافية لتعزيز اللوكيميا. أثبتت تجارب من هذا القبيل أنّها لا تُقدّر بثمن للنهوض بابحاث السرطان البشرية.

تُعدّ القدرة على استهداف العديد من الجينات في وقت واحد، من اعظم قدرات تقنية كرِسپَر. وعلى عكس تقنيات تنقيح الجينات التي سبقت هذه التقنية، فإنّ عملية تصميم كرِسپَر ليستهدف تسلسل الجينوم الجديد المكوّن من 20 حرفا، اصبحت سهلة يجيدها طلبة المدارس الثانوية باستخدام اجهزة الكومپيوتر المتوفرة لهم. يجمع العلماء الآن بين علوم الكومپيوتر وتنقيح الجينات لاستكشاف أعماق الجينوم والبحث عن سرطانات جديدة مرتبطة بالجينات، دون أيّة معلومات مسبقة عنها.

التفاصيل الفنيّة معقّدة، ولكن في الواقع، فإنّ هذا النهج النهائي لتعدّد الإرسال يسمح للباحثين بتنقيح كلّ جين في الجينوم. في تجربة أخرى قام بها دَيفِد ساباتيني، الأستاذ في معهد ماسَچوست للتكنولوجيا، وهو الذي كان من أوائل روّاد مثل هذه "الضربة القاضية" على مستوى الجينوم. بدلا من

التساؤل عن الطفرات الجينيّة المسبّبة للسرطان، كما فعل فريق إيبَرت، أراد فريق ساباتيني اكتشاف الطفرات الجينيّة، التي يمكن أن تعطّل السرطان. بعبارة أخرى، تساءل الفريق عمّا إذا كانت هناك جينات تعتمد عليها الخلايا السرطانية تماما كالأمراض ولا يمكنها العيش بدونها. في جولة حقيقية من قوّة الإرادة، أخذ فريق ساباتيني 4 أشخاص على أساس خيوط دمّ السرطان لديهم، وتمّ اكتشاف مجموعة كاملة من الجينات الجديدة، التي تبدو أنّها ضرورية للسرطان كي ينمو ويزدهر. عن طريق تحديد الحساسيّات الجينية Genetic Susceptibilities الجديدة، كشفت هذه التجارب عن سرطان الدم والأورام اللمفاوية Leukemias and lymphomas، وهذه نتائج واعدة بالنسبة لأهداف أدوية العلاج الكيميائي.

كشفت التجارب اللاحقة، التي اجرتها المختبرات الأخرى عن مواقع الضعف لانواع اخرى من السرطان، ومنها سرطان القولون وسرطان المستقيم وعنق الرحم وسرطان الجلد وسرطان الرحم وسرطان المبيض والورم الأرومي الدبقي Glioblastoma، وهذا الأخير هو سرطان شديد العدوانية بشكل خاصّ في الدماغ. حتّى أنّ الباحثين استخدموا الجينوم على نطاق واسع، لتحديد العوامل الوراثية الجديدة، التي تعطي الخلايا السرطانية القدرة المروّعة على الدوران في مجرى الدّم وغزو الأنسجة الأخرى، في عملية تُعرف باسم الورم الخبيث Metastasis.

قد يكون تحقيق التقدم في فهمنا الأساسي للسرطان بطيئا وخاصّة في المعلومات العملية والمعالجات الملموسة، ولكن لا يمكن المبالغة في أهمية البحوث المشار اليها في اعلاه. كلما يصبح الطبّ أكثر فأكثر مسألة شخصية، يواجه العلماء والأطباء ثروة من المعلومات قد تميّز سرطان شخص ما عن سرطان شخص آخر. وسوف يقدّم هذا الفهم تلميحات Hints حول كيفية تصميم العلاجات لتتناسب مع البايولوجيا المحدّدة الخاصّة لكلّ مريض ومرض معيّن. ستساعد أدوات تنقيح الجينات على فهم هذه المعلومات من خلال الكشف عن الطفرات الأكثر توقعا للسرطان والطفرات التي قد تجعل السرطان أكثر أو أقلّ استجابة للأدوية المختلفة.

لكنّه بينما سيساهم التنقيح الجيني بذكاء حيوي في حربنا على السرطان، هناك ايضا علامات على أنّه سيساعدنا في مكافحته في الأساس. إنّه دور واعد في هذا الصدد وهو كنظام دعم لشكل من اشكال العلاج الذي نال الكثير من الإهتمام في السنوات الأخيرة، وهو العلاج المناعي. يُعد العلاج المناعي كشكل ثوري من العلاج، خروجا عن الطرق المألوفة الرئيسية الثلاثة، وهي الجراحة والإشعاع والعلاج الكيميائي، التي استخدمها الأطباء على مرّ الأوقات. على عكس هؤلاء ونهجهم التاريخي، يستهدف العلاج المناعي الجديد استخدام جهاز مناعة المريض لتعقّب الخلايا الخطرة وتدميرها. في نقلة نوعية كاملة، لا يستهدف العلاج المناعي السرطان، بل سرطان ذلك المريض بالذات وتمكينه من محاربته من تلقاء نفسه.

الفكرة الأساسية وراء العلاج المناعي للسرطان هي تعديل جهاز مناعة الإنسان وتحديد الخلايا التائية T Cells، التي تعمل بمثابة جنود المشاة الأساسيين. من خلال إعادة توصيل هذه الخلايا للتعرّف على العلامات الجزيئية للسرطان، يمكن للعلماء مساعدة الخلايا التائية على تكوين استجابة مناعية للقضاء على المرض. يتمثّل التحدي في معرفة كيفية إطلاق العنان للإمكانات الكاملة لتلك الخلايا.

يتضمّن أحد التطوّرات الواعدة "مثبطات نقاط التفتيش" Checkpoint Inhibitors والعقاقير التي تغلق "الفرامل" Shut off the Brakes، التي عادة ما تقيّد الإستجابة المناعية ضدّ الخلايا السرطانية. تتضمّن الستراتيجية الأخرى تصنيع الخلايا التائية المعدّلة وراثيّا والمصمّمة بدقة لاستهداف سرطان ذلك المريض بعينه. وهذا مثال آخر على العلاج خارج الجسم Ex Vivo Therapy ويُسمّى نقل الخلايا بالتبنّي Adoptive Cell Transfer. وفي هذا النمط من العلاج المناعي، يدخل تنقيح الجينات الى الصورة.

الهدف الأساسي من نقل الخلايا بالتبني أو ACT، هو مساعدة هذه الخلايا لاستهداف الخلايا السرطانية بشكل أفضل. يتمّ تزويد الخلايا التائية بجين جديد ينتج پروتين يُسمى "المُستقبِل" Receptor ويتمّ ضبطه للتعرّف

على الواسمات الجزيئية للسرطان Molecular Markers of Cancer بغرض استهدافها. ولكن هناك مشكلة، وهي أنّ الخلايا التائية تمتلك بالفعل جينا مُستقبِلا طبيعيا، وامتلاك العديد من هذه الجينات في نفس الوقت يؤدي الى فوضى جزيئية. يمكن للباحثين الآن تجنّب هذه المشكلة باستخدام كرِسپَر للتخلص من الجين المستقبِل الأصلي وفسح المجال أمام جين المُستقبل المعدّل ليبحث عن خلايا السرطان ويُدمّرها. ويمكن بهذا وضع طبقة من الجينات المعدّلة الأخرى فوق الأولى لجعل الخلايا التائية أكثر قوّة.

يبدو من المرجّح أنّ تنقيح الجينات سوف يذهب خطوة أبعد ويتحوّل العلاج المناعي للسرطان الى أكثر من العلاج الجاهز، بحيث أنّ دفعة واحدة من الخلايا المصمّمة لنوع معيّن من السرطان، يمكن إعطاؤها عالميا لجميع المرضى الذين يعانون من ذلك السرطان. تجري التجارب السريرية حاليّا لاختبار هذا النمط من نقل الخلايا. تشير قصة مؤثرة من أواخر عام 2015 الى هذه الإمكانات المذهلة. وموضوع القصة يعود الى ليلى رِچَرد، وهي أوّل انسانة أنقِذت حياتها عن طريق تنقيح الجينات العلاجي.

كانت ليلى البالغة من العمر سنة واحدة وتسكُن بطبيعة الحال مع أسرتها في لندن. عانت الطفلة من سرطان الدم اللمفاوي الحاد Acute Lymphoblastic Leukemia، وهو أكثر انواع سرطان الأطفال شيوعا. كان على الأطباء الإعتراف بأنّ مرضها كان من أشدّ انواع اللوكيميا عدوانية وأكثر ممّا قد رأوه في أيّ وقت مضى. على الرغم من أنّ حوالي 98% من الأطفال يدخلون في حالة هدوء بعد بدء العلاج، إلّا أنّ حالة ليلى لم تتحسّن بالرغم من العلاج الكيميائي وزرع نخاع العظام والإجسام المضادّة والعقارات الصيدلانية. إعادة زرع الخلايا التائية المعدّلة المُصمّمة لجسد ليلى لم تكن خيارا متوفّرا، بسبب ضعف جهاز مناعتها نتيجة الإصابة باللوكيميا. وهو ضعف يُصيب خلايا الدم البيضاء اللازمة لصحة الجهاز المناعي. لم يعُد لديها ما يكفي من الخلايا التائية كي يمكن للأطباء الإعتماد عليها.

بدا وضع ليلى قاتما، وكان اطباؤها قد عرضوا بالفعل الرعاية التي تخفّف من معاناتها حتى تفارق الحياة. ولكن بعد ذلك وفي اللحظة الأخيرة،

توفر لديهم الخيار ذاته.

كان نفس المستشفى، الذي تتلقى فيه ليلى العناية الطبية، يضمّ قسما يقوم بتعديل الخلايا التائية بالإعتماد على تقنية TALENs، وهي إحدى التقنيات التي سبقت كرِسپَر. تمّ تحضير الخلايا بواسطة تقنية حيوية لشركة فرنسية تُسمّى Cellectis لاستخدامها في عملية ACT في التجارب السريريّة. بعد تلقي موافقتي والدي ليلى والشركة المذكورة حاول الأطباء استخدام تلك الخلايا غير المُختبرة على أيّ مريض من البشر من قبلُ. وهو اجراء مسموح به بموجب ما يُعرف بالإستخدام الرحيم Compassionate Use.

كانت الخلايا التائية التي تلقتها ليلى مميّزة لعدة اسباب أوّلا، إحتوت على جين مستقبلي جديد مصمّم خصّيصا لاستهداف الخلايا التي تحتوي على التوقيع الجزيئي لسرطان الدّم. ثانيا، هذه الخلايا التائية تمّ تعديلها جينيّا لمنعها من تكوين استجابة مناعية ضدّ خلايا ليلى نفسها، (كما لو كانت ستفعل في حالة المتبرّع والمتلقي غير متوافقين مناعيا Immunocompatible). ثالثا، احتوت الخلايا التائية على تعديلات لجين آخر اعطتها نوعا من عباءة الإختفاء Invisibility Cloak حتى تتمكن من البقاء لفترة أطول في جسم ليلى.

في الأسابيع التي اعقبت نقل الخلايا التائية، حدث تحوّل خارق للصغيرة البالغة من العمر سنة واحدة، كما اسلفنا. بدأ سرطان الدّم يستجيب الى الخلايا التائية المعدّلة. عندما تحسّنت صحتها بدرجة كافية خضعت ليلى لعملية زرع النخاع العظمي Bone Marrow Transplant ثانية. وفي غضون أشهر إنحسر السرطان واختفى بشكل كامل. إنّ ما بدا وكأنّه مقامرة كُبرى، باستخدام علاج كان حتى تلك اللحظة قد تمّ اختباره على الفئران فقط، قد حقق نجاحا باهرا وتأييدا كبيرا لاستخدام التعديل الجيني لمزيد من العلاجات المناعية Immunotherapy.

بفضل حالة ليلى وغيرها، أبرمت شركات العلاج القائمة على تقنية كرِسپَر بالفعل صفقات كبيرة مع شركات العلاج المناعي للسرطان والجمع بين منصّاتها الخاصة. حصلت شركة Editas Medicine على ترخيص حصري بملايين الدولارات بالإشتراك مع شركة Juno Therapeutics لتطوير علاجات الخلايا التائية. كما دخلت شركة Therapeutics Intellia مع شركة متخصّصة في الرعاية الصحية واسمها Novartis للسعي بالمثل في ميدان العلاج المناعي للسرطان. وافقت المعاهد الوطنية للصحة على أوّل تجربة اكلينيكية أمريكية تتضمن خلايا معدّلة بواسطة تقنية كرِسپَر على يد علماء في جامعة پَنسِلفَينيا. وفي شهر تشرين الأول من عام 2016، قامت مجموعة من العلماء الصينيين في جامعة سِچْوان بحقن مرضى من مواطني المدينة بخلايا تمّ تعديلها باستخدام كرِسپَر. ستساعد هذه المساعي الجديرة بالثناء على تحقيق فوائد التعديل الجيني للمرضى المحتاجين.

أتمنى مخلصة أن تصبح قصة ليلى يوما ما عادية وغير ملحوظة، فقط باعتبارها مثال آخر على حياة بشريّة تمّ انقاذها من خلال طفرة في تنقيح الجينات. بالتأكيد نحن نقترب ببطء من ذلك المستقبل المشرق. قبل الوصول الى هناك، يتعين علينا مع ذلك حلّ مشكلة رئيسية تتعلق بتعديل الجينات. والى أن يتمّ ذلك، ستظل هذه المشكلة المتعلقة بدقة تعديلات كرِسپَر قائمة، وستعني قصص مثل ليلى أمرا استثنائيا بدلا من أن تصبح تلك هي القاعدة.

إنّ كرِسپَر، على الأقلّ النسخة الأصلية منه الموجودة في البكتريا، ليس ملف طريقة خالية تماما من الأخطاء خلال استهداف الحمض النووي وقطعه. كان هذا واضحا من تجاربنا الأولى، التي اجريناها باستخدامه في مختبري. بعد اكتشاف الوظيفة الأساسية لهذه التقنية، شرع مارتِن في قياس دقة قطع الحمض النووي لإنزيم كاس9 ودليل الحمض النووي الريبي. بدا أنّ عامل التوجيه الصغير قادر على إيجاد ومهاجمة أيّة تسلسلات من الحمض النووي، التي تتطابق مع الحمض النووي الريبي التوجيهي الخاصّ بها وتعقّبها بدقة مبهرة. لكن هل كانت هناك حدود لمدى الدقة المشار اليه؟ هل

يستطيع كرِسپَر التمييز حقا بين تسلسل واحد من 20 حرفا، ويتطابق من الحمض النووي الريبي وبين التسلسلات الأخرى التي قد تختلف بحرف أو حرفين فقط من الحمض النووي؟ إذا كان لدينا أيّ أمل في تحويل نظام الدفاع البكتيري هذا الى أداة لتنقيح الجينات من شأنها أن تكون آمنة بما يكفي لاستخدامها على البشر، علينا أوّلا أيجاد حلّ لمسألة طارئة. لقد وجد مارتِن ذلك، عندما أطلق العنان لآلية كرِسپَر هذه في تسلسل الحمض النووي التي تمّ خطأ املائها عن قصد بحيث يكون مؤكّدا أنّ الحروف لم تعد تتطابق مع الحمض النووي الريبي، وأنّ إنزيم كاس9 قد يستمر في بعض الحالات في قطع الحمض النووي. على عكس دقة وظيفة البحث في ملف الكومپيوتر حيث لن يؤدي الإستفسار عن كلمة الى ظهور نتائج مغايرة، يبدو أنّ كرِسپَر قد يرتكب اخطاء عرضية ويخلط بين حرف من الحمض النووي وحرف آخر.

كرّر مختبري لاحقا هذه التجارب بعمق أكبر وبالتعاون مع فريق من جامعة هارفرد بقيادة دِيفِد لو. أختبرنا بشكل شامل طفرات الحمض النووي المختلفة لتحديد انواع من التسلسلات خارج الهدف (أي تلك التي لا تتطابق مع دليل الحمض النووي الريبي) وكانت مشابهة بدرجة كافية للتسلسل المقصود، الذي يتطابق مع دليل الحمض النووي الريبي (وهذا هو التسلسل المستهدف)، الذي لايزال كرِسپَر يتعرف عليه ويقطعه. كما أجرت مختبرات أخرى تجارب مماثلة داخل الخلايا ليتبيّن أنّ قطع كرِسپَر الخاطئ Errant CRISPR قد يؤدي الى تعديلات دائمة في مواقع غير مقصودة/مستهدفة.

من المؤكّد أنّ العقاقير الطبّية كافة تقريبا لديها نوع من التأثيرات الجانبية غير المقصودة. طالما أنّ الفوائد تفوق المخاطر، يميل الأطباء والمنظّمون الى التسامح بشأنها بشكل عام. على سبيل المثال، تقتل المضادات الحيوية كلّا من السلالات البكتيرية الضارة والسلالات المفيدة. وتقتل أدوية العلاج الكيمياوي كلّا من الخلايا السرطانية والخلايا السليمة المجاورة لها. في نهاية المطاف، يكون التحدي الخاصّ هو في تطوير دواء مطابق تماما لهدفه المقصود بحيث لا يتعدّى ذرات قليلة خارج الموقع

المطلوب ويُضعف التفاعل بدرجة كافية لمنع الدواء من تسبّب تأثيرات غير مقصودة.

في العادة، يكون وجود درجة معينة من النشاط غير المستهدف، أمرا لا مفرّ منه. وهذا هو السبب في وجود التحذيرات من الآثار الجانبية لكلّ دواء يُباع في الأسواق. ولكن عندما يتعلق الأمر بتعديل الجينات تكون الآثار الجانبية خطيرة بشكل خاص. وبعد كلّ شيء، عادة ما تتوقف الآثار الجانبية للدواء بمجرّد توقف المريض عن تناول ذلك الدواء. غير أنّه في التنقيح الجيني، فإنّ أيّ حمض نووي خارج هدف التسلسل، يتغيّر بشكل لا رجعة فيه عند التنقيح. سوف لن يكون فقط غير مقصود بل تكون تعديلات الحمض النووي دائمة ويتمّ نسخها في كلّ خلية منذ الخلية الأولى. وعلى الرغم من أنّ معظم التعديلات العشوائية من غير المحتمل أن تتلف الخلية، فإذا تعلمنا أيّ شيء من بعض الأمراض والسرطانات، فمن الممكن أن تكون طفرة واحدة كافية لاحداث الخراب في الكائن الحي.

لحسن الحظ، تمّ اجراء تعديلات خارج الهدف بواسطة كرِسپَر، مثل عمليات تنقيح الجينات الأخرى، فوجِد أنّ التقنية تميل الى أن تكون قابلة للتنبؤ بها الى حدّ ما، لأنّها تؤثر فقط على تسلسل الحمض النووي الأكثر تشابها من دليل المطابقة RNA، الحمض النووي الريبي. لو تمّت برمجة كرِسپَر لاستهداف تسلسل من 20 حرفا في الجين X ولكنّ الجين Y له تسلسل DNA مشابه يختلف في حرف واحد فقط، هناك احتمال محدود أن يقوم كرِسپَر بتعديلات في كلي الجينين. الأقل تقاربا بين التسلسلين يعكس بعضه البعض، وينخفض الإحتمال من الطفرات خارج الهدف.

بدأ الباحثون بالفعل في إيجاد طرق للتغلب على مشكلة الإمكانات هذه. لدى العديد من المختبرات خوارزميات مكتوبة Written Computer Algorithms يمكن ادخالها في برامج الكومپيوتر وستبحث تلقائيا في الجينوم البشري المكون من 3 مليارات حرفا لرؤية كم عدد المناطق، التي لها تسلسل مشابه للتسلسل الذي يبغي العالِم/الباحث تعديله. إذا كان عدد تسلسلات الحمض النووي غير المستهدفة ذات احتمال عال أيضا، يمكن

للباحث، بمساعدة الخوارزمية وببساطة اختيار منطقة جديدة لاستهدافها. (في كثير من الحالات، يمكن للعلماء تنقيح نفس الجين عن طريق الإختيار من بين عدد من تسلسلات الحمض النووي المتقاربة). ورغم ذلك فإنّ هذا النهج القائم على خوارزمية برنامج الكومپيوتر وبغض النظر عن كيفية حسن التصميم، قد لا يتنبأ دائما بنجاح، قدر تعلق الأمر بالتعديلات غير المستهدفة.

لقد دفعت هذه "المجهولات المعروفة" Known Unknowns الباحثين الى تبنّي فكرة ستراتيجية ثانية تقوم على الجهل الكامل Complete Ignorance، بافتراض أنّ كلّ نسخة من كرِسپَر ستكون لها حتما تأثيرات متوقعة خارج الهدف. الطريقة الوحيدة لاكتشافها تكون باجراء التجربة أولا ثم بعد ذلك متابعة البحث عن الطفرات الجديدة في أماكن ينبغي ألّا تكون فيها. بدلا من التنبؤ الحسابي Computational Prediction، تتضمّن هذه الستراتيجية ببساطة اختبارا تجريبيا. حتى قبل اختيار تسلسل الحمض النووي المطلوب تعديله لدى المريض، يقوم العلماء باختبار زرع تسلسلات خلايا الحمض النووي المطلوبة في المختبر لمعرفة ايّها يكون فيه التأثير غير المقصود محدودا. ومن بعد ذلك يقومون بالمحاولات السريرية Clinical Trials.

هناك ستراتيجية ثالثة لتجنب الطفرات المحتملة خارج الهدف، وحقق بها العلماء بالفعل تقدما كبيرا. وهي تقوم على أنّ هندسة كرِسپَر يجب أن تكون أكثر تمييزا في كيفية التعرّف على الحمض النووي المستهدف. على سبيل المثال، نجح العلماء في توسيع تسلسل الحمض النووي، الذي يتعيّن على كرِسپَر التعرّف عليه وتقليل فرص سوء الحظ في عدم التطابق. وهذه ستراتيجية لا تختلف عن زيادة طول كلمة المرور للكومپيوتر لتقليل فرص احتمال تخمينها. ببساطة، التغيير والتبديل في پروتين كاس9 الطبيعي في عدة أماكن مختلفة- تبديل من حمض أميني لآخر. طوّر الباحثون، بما فيهم كيث يونگ من كلية الطبّ في جامعة هارفرد وفِنگ زانگ من MIT، نُسخ تشغيل إصدارات عالية الدقة Higher-Fidelity Versions من كرِسپَر، تكون أقلّ عرضة للخروج عن الهدف المنشود خلال تعديل الجينات، وبحيث

تصبح هذه الإصدارات وكأنّها طبيعية تتطوّر من تلقاء نفسها The Version Nature Evolved on Its Own.

أخيرا، تؤثر جرعة كرِسپَر على احتمال وجود جينوم مليء بالطفرات غير المقصودة Riddled with Unintended Mutations. بشكل عام، كلما ازداد عدد پروتينات كاس9 ودليل الحمض النووي الريبي، التي تحصل عليها الخلية، كلما طالت مدة بقاء تلك الجزيئات. ومن المرجّح أن يجد كرِسپَر تسلسلات مترابطة قليلا ولكنّها غير متطابقة وتتسبّب في تعديلات خارج الهدف. الحيلة هي تقديم ما يكفي من كرِسپَر في الخلايا بحيث يتم تنقيح تسلسل الحمض النووي المطلوب، وليس أكثر من ذلك.

من خلال ضبط التكتيكات/الإجراءات في المختبر، يواصل الباحثون العمل على ضمان إمكانية استخدام كرِسپَر لمعالجة المرضى بأمان. إذا كان النجاح حتى الآن هو أيّ مؤشر، فلن يمرّ وقت طويل قبل أن تحقق هذه الآلة الجزيئية دقة كافية للسماح لتطبيقاتها بالإنتقال من المختبر الى العيادة/ المستشفى.

وُلِدت تقنية كرِسپَر منذ بضع سنوات فقط، لكنّها كذلك اصبحت من الصعب العثور على امراض لم يتم ذكرها لتوفر لها علاجا ممكنا. ما وراء السرطان وفايروس نقص المناعة البشرية والإضطرابات الوراثية، التي نوقشت حتى الآن، فإنّ مسحا سريعا للأدبيات العلمية المنشورة يكشف عن قائمة متزايدة من الأمراض التي قد تكون لها علاجات جينيّة محتملة يتمّ تطويرها باستخدام تقنية كرِسپَر. من هذه الأمراض الودانة (التقزّم) Achondroplasia ومرض الورم الحبيبي المزمن Chronic Granulomatous Disease ومرض الزهايمر Alzheimer’s Disease وفقدان السمع الخلقي Congenital Hearing Loss والتصلب الجانبي الضموري (ALS) Amyotrophic Lateral Sclerosis وارتفاع الكُلوسترول High Cholesterol ومرض السكّري Diabetes وتاي ساكس Tay-Sachs واضطرابات الجلد Skin Disorders ومتلازمة X الهشّ Fragile X Syndrome، وحتى العقم Infertility. في جميع

الحالات تقريبا، يمكن ربط كلّ منها بطفرة معينة أو تسلسل الحمض النووي المُعاب. يمكن لكرِسپَر من حيث المبدأ عكس الطفرة أو استبدال الجين التالف بتسلسل صحّي سليم.

بسبب السهولة التي يمكن بها إيجاد واصلاح أيّ تسلسل، غالبا ما تمّ الترحيب بالحمض النووي وكرِسپَر، باعتبارهما الإختراق الذي سيحدث أخيرا للقضاء على الأمراض. لكنّ الأمور ليست بهذه البساطة أبدا. هناك بعض الإضطرابات، بدءً من التوحّد الى امراض القلب، التي لا تظهر بشكل كبير أنّها لأسباب وراثية أو ناتجة عن مجموعة معقدة من متغيّرات الجينات والعوامل البيئية. في هذه الحالات، قد يكون استخدام التنقيح الجيني أكثر محدوديّة. ثمّ ايضا، بينما التعديل الجيني قادر على إصلاح الحمض النووي في الخلايا المستزرعة، سوف تمرّ سنوات قبل أن تظهر فعّاليته أو عدمها في المرضى من البشر. النجاحات السريرية القليلة، التي تمّ تحقيقها حتى الآن من العلاج المناعي للسرطان وفايروس نقص المناعة الطبيعية البشرية، قد لا تعطينا تنبؤات دقيقة للنجاحات الأخرى القادمة.

إنّ تقنيات الهندسة الوراثية المُشار اليها بما في ذلك العلاجات الجينيّة وتداخل الحمض النووي الريبي، قد أشيد بها على أنّها تقدّم محوري من شأنه أن يحوّل الطبّ تماما. لكنّ مئات التجارب السريرية قد ألقت قدرا كبيرا من الماء البارد على هذا الحماس. لا يعني هذا القول بأنّنا نتجه الى النوع من الإستيقاظ الوقح Rude Awakening ازاء تنقيح الجينات. من المهم فقط تخفيف الإثارة بواقعية التوقعات وربطها بالبحوث المنهجية والتجارب السريرية الدقيقة. عندها يمكننا التأكّد فقط من أنّ الموجة الأولى من العلاجات القائمة على كرِسپَر سيكون لها أفضل فرصة للنجاح وتأثيرات جانبية أقلّ خطورة.

حتى كتابة هذه السطور، يتوسع مجال العلاجات القائمة على تنقيح الجينات بوتيرة عالية للغاية في المجالين الأكاديمي والتجاري. تظهر الدراسات الجديدة بمعدّل أكثر من 5 دراسات في اليوم، وقام المستثمرون بضخّ أكثر من مليار دولارا في مختلف الشركات الناشئة، التي تسعى الى

استخدام ادوات التكنولوجيا الحيوية القائمة على كرِسپَر وأدوات المداواة الطبية.

أنا متحمّسة للغاية بشأن كلّ التقدّم الهائل الذي يتمّ إحرازه باستخدام تقنية كرِسپَر، باستثناء التطوّرات على جبهة واحدة. أعتقد أنّه يجب علينا الإمتناع عن استخدام تقنية كرِسپَر لتغيير جينومات الأجيال القادمة من البشر بشكل دائم، على الأقلّ حتى نفكّر كثيرا في مشكلات تنقيح الخلايا الجرثومية، التي سترتفع. السبب هو أن يكون لدينا فهم أفضل لجميع شروط السلامة المصاحبة والمسألة الأخلاقية، وحتى نعطي أوسع مجموعة من اصحاب المصلحة فرصة للإنضمام الى المناقشة. أيّها العلماء، من الأفضل ترك السلالة الجرثومية وشأنها Leave the Germline Alone! ولكن حقا هل ستكون لدينا القدرة الفكرية والأخلاقية لتوجيه مصيرنا الجيني، كي يبقى سؤالا مفتوحا. وهو سؤال كان في ذهني منذ بدأت أدرك ما يستطيع كرِسپَر القيام به. لهذا السبب وغيره تعالوا لرؤية حدّ واضح بين الإجراءات، التي أتيت عليها في هذا الفصل والمشتركين في تنقيح الخط الجرثومي Germline Editing. يجب أن نفكّر مرّتين قبل عبور هذا الخط، ثم نفكّر ثالثة بعدها.

مصادر وحواشي الفصل السادس
TO HEAL THE SICK

The three*Three startup therapeutics companies:* 155
companies are Editas Medicine, Intellia Therapeutics, and
*The first clinical trial using*CRISPR Therapeutics. 156
S. Reardon, “First CRISPR Clinical*CRISPR to be approved:*

*Nature News,*Trial Gets Green Light from US Panel,”
June 22, 2016.

Y. Anwar,*A new biotech institute in San Francisco:* 156
“UC Berkeley to Partner in $600M Chan Zuckerberg
September 21, 2016.*Berkeley News,* Science ‘Biohub,’”

R.*launching the Innovative Genomics Institute:* 156
Sanders, “New DNA-Editing Technology Spawns Bold UC
March 18, 2014.*Berkeley News,* Initiative,”

Y. Wu et al.,*first outright, CRISPR-based cure:* 156
“Correction of a Genetic Disease in Mouse via Use of
13 (2013): 659-62.*Cell Stem Cell* CRISPR-Cas9,”

*1 to 2 percent of Caucasians worldwide (most of*164
them in northeastern Europe) are fortunate enough to have

K. Allers and T. Schneider, “CCR5Δ32 Mutation *this trait:*
and HIV Infection: Basis for Curative HIV Therapy,”
(2015): 24-29. 14 *Current Opinion in Virology*

S. *reduced risk of certain inflammatory diseases:* 165
G. Deeks and J. M. McCune, “Can HIV Be Cured with Stem
28 (2010): 807-10. *Nature Biotechnology* Cell Therapy?,”

W. *increase in susceptibility to the West Nile virus:* 165
G. Glass et al., “CCR5 Deficiency Increases Risk of
Journal of Symptomatic West Nile Virus Infection,”
203 (2006): 35-40. *Medicine Experimental*

P. *Sangamo researchers conducted a clinical trial:* 165
in Autologous CD4 T *CCR5* Tebas et al., “Gene Editing of
New England Journal Cells of Persons Infected with HIV,”
370 (2014): 901-10. *of Medicine*

Ibid. *“are safe within the limits of this study”:* 166

N. *the ravages of the disease could be reversed:* 169
Wade, “Gene Editing Offers Hope for Treating Duchenne
New York Times, Muscular Dystrophy, Studies Find,”
December 31, 2015.

to cure mice of a genetic mutation that causes a 170
H. Yin et al., “Therapeutic *condition known as tyrosinemia:*
Genome Editing by Combined Viral and Non-Viral Delivery
Nature of CRISPR System Components in Vivo,”
34 (2016): 328-33. *Biotechnology*

*each with its unique set of advantages and*170
X. Chen and M.A.F.V. Goncalves,*disadvantages:*
“Engineered Viruses as Genome Editing Devices,”
24 (2015): 447-57.*Molecular Therapy*

*half a million people die from cancer every year:*172
*Cancer Facts and Figures 2016*American Cancer Society,
(Atlanta: American Cancer Society, 2016).

*to understand the genetic causes of acute myeloid*173
D. Heckl et al., “Generation of Mouse Models of*leukemia:*
Myeloid Malignancy with Combinatorial Genetic Lesions
*Nature*Using CRISPR-Cas9 Genome Editing,”
32 (2014): 941-46.*Biotechnology*

*one of the first to pioneer such a genome-wide*174
T. Wang et al., “Identification and*knockout screen:*
Characterization of Essential Genes in the Human
350 (2015): 1096-1101.*Science* Genome,”

*the first human whose life was saved by*176
S. Begley, “Medical First: Gene-*therapeutic gene editing:*
*STAT News,*Editing Tool Used to Treat Girl’s Cancer,”
November 5, 2015; A. Pollack, “A Cell Therapy Untested in
*Times, New York*Humans Saves a Baby with Cancer,”
November 5, 2015.

*Layla’s condition had not improved despite*176
W. Qasim et al., “First Clinical Application*chemotherapy:*
of TALEN Engineered Universal CAR19 T Cells in B-ALL,”
paper presented at the annual meeting for the American

Society of Hematology, Orlando, Florida, December 5-8, 2015.

*inject human patients with cells that had been*177
D. Cyranoski, “CRISPR Gene-*modified using CRISPR:*
*Nature*Editing Tested in a Person for the First Time,”
November 15, 2016.*News,*

*the Cas9 enzyme would in some cases still cut the*178
M. Jinek et al., “A Programmable Dual-RNA-Guided*DNA:*
DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity,”
337 (2012): 816-21.*Science*

*together with a team from Harvard University led*178
V. Pattanayak et al., “High-Throughput*by David Liu:*
Profiling of Off-Target DNA Cleavage Reveals RNA-
*Nature*Programmed Cas9 Nuclease Specificity,”
31 (2013): 839-43.*Biotechnology*

*Other labs also conducted similar experiments*179
Y. Fu et al., “High-Frequency Off-Target*inside cells:*
Mutagenesis Induced by CRISPR-Cas Nucleases in Human
31 (2013): 822-26; P. D. Hsu*Nature Biotechnology* Cells,”
et al., “DNA Targeting Specificity of RNA-Guided Cas9
31 (2013): 827- 32.*Nature Biotechnology* Nucleases,”

*have developed higher-fidelity versions of CRISPR:*180
F. Urnov, “Genome Editing: The Domestication of Cas9,”
529 (2016): 468-69.*Nature*

الفصل السابع
ساعة الحساب (THE RECKONING)

في ربيع عام 2014، قبل عام تقريبا من أوّل لقاء لي في دافوس، تذوقت ما سيصبح قريبا جهدا دوليا لتشكيل مستقبل تقنية كرِسپَر.

لقد مرّ أقلّ من عامين على نشر بحثنا في وصف كيف يمكن للعلم تسخير كرِسپَر لتنقيح الجينات، ولكنّ الأخبار انتشرت عن هذه التكنولوجيا من خلال المجتمع العلمي وما يلحق به. بدأت الإثارة الشعبية حول تقنية كرِسپَر في الظهور والنمو بفضل الأوصاف المتحمّسة لأبحاث تنقيح الجينات في وسائل الإعلام الرئيسية. ومع استمرار البحث باستخدام تقنية كرِسپَر من أجل الإسراع بالعملية، حاول العديد من العلماء الحفاظ على تركيزهم في المختبر، أي تحوير طرق التعديل الجيني نفسها واستخدام هذه الأفكار بأساليب جديدة، دون الإنخراط في نقاش عام.

وكحال بقية هؤلاء الزملاء، واصلت استكشاف تقنية كرِسپَر وتطويرها، وكنت أعمل في مختبري الأكاديمي في بِركلي، وخصّصت قدرا متزايدا من الوقت لفهم تحدّيات الإستخدام الأفضل لتنقيح الجينات من أجل العلاجات البشرية. كان مثل هذا الجهد مستمرّا في العديد من المختبرات الأكاديمية، وكان ايضا قيد التنفيذ في شركات التكنولوجيا الحيوية الناشئة. كان من الممتع جدّا أن أكون جزء ممّا شعرت به كجهد جماعي هائل للكشف عن طريقة عمل تقنية كرِسپَر واطلاق العِنان لإمكاناتها الهائلة لمعالجة المعلومات الجينية داخل الخلايا. شعرت في الغالب بالحماس والأمل في أن تأتي جهودنا بتطوّرات إيجابية في مجالات تتراوح من ميدان الزراعة الى

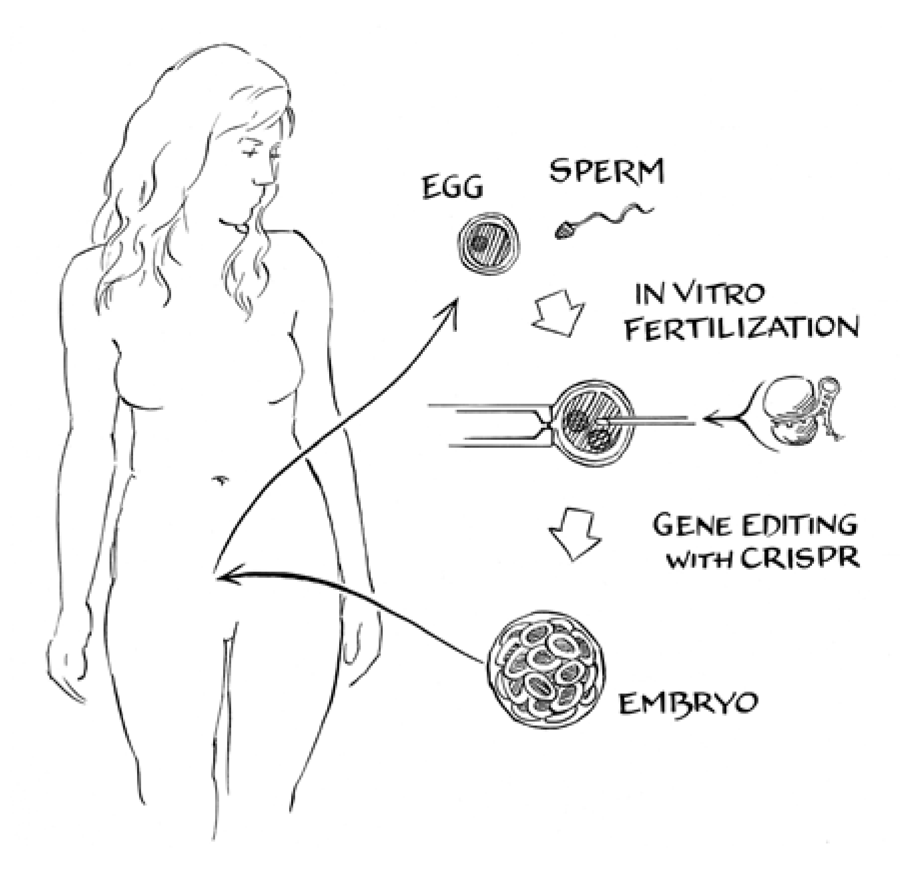
ميدان الطبّ وما بينهما من المجالات الأخرى. ولكن في بعض الأحيان وجدت نفسي مستلقية في فراشي يقظة حتى الساعات الأولى من صباح اليوم التالي، وأنا اتساءل عن الناس خارج الأوساط الأكاديمية، من الذين كانوا ايضا شديدي الإهتمام بهذا المجال المزدهر، ولكن ليس دائما لأسباب فُضلى.

في ذلك الوقت تقريبا، كان الزميل المشارك معي في اعداد هذا الكتاب، سام ستيرِنبَرگ، طالب دكتوراه يعمل في مختبري. تلقيت رسالة الكترونية من رائدة طلبت منّي الإتصال بها. أرادت كرِستينا معرفة إن كان سام يرغب للعمل في جزء من شركتها الجديدة، التي تضمّنت بطريقة ما تقنية كرِسپَر، وطلبت مقابلته حتى تتمكّن من عرض فكرة العمل معها عليه.

في ظاهر الأمر، لم تكن رسالة كرِستينا مفاجأة. بالنظر الى الوتيرة التي تمّ فيها تطوير كرِسپَر، بدا أنّ هناك احتمال واضح بشكل متزايد في العديد من قطاعات سوق التكنولوجيا الحيوية، ويبدو أنّ كلّ اسبوع يجلب اخبارا جديدة أخرى عن شركة أو منتج أو صفة ترخيص تتعلق بتعديل الجينات. لكنّ سام سرعان ما اكتشف أنّ مشروع كرِستينا كان مختلفا، مختلفا جدّا.

لم يكن سام يعرف حقا ما يمكن توقعه عندما التقى بكرِستينا لتناول العشاء في مطعم مكسيكي راق قرب الحرم الجامعي. لقد فوجئ بمحادثتهما. كان بريدها الإكتروني غامضا، ولكن عندما تحدّثت كرِستينا شخصيّا بحريّة عمّا كانت تأمل القيام به في ميدان التكنولوجيا، التي كان سام يساعد في تطويرها، فهم تماما ماذا تريد.

تحدّثت كرِستينا بحماس اثناء تناول الكوكتيلات، فأخبرت سام أنّها تأمل أن تقدم لزوجين محظوظين أول "طفل كرِسپَر" يتمتع بصحة جيدة. أوضحت أنّ الطفل سيتم توليده باستخدام الإخصاب في المختبر، ولكن ستكون له ميّزات خاصّة؛ طفرات الحمض النووي المخصصة، مثبتة عبر كرِسپَر للقضاء على أيّة احتمالات



إحتمال تعديل الجينات في الأجنة البشرية

للإصابة بالأمراض الوراثية. أثناء محاولتها اغراء سام للإنضمام كعالم، أكّدت كرِستينا له أنّ شركتها تخطط لتقديم العلاج الوقائي فقط عن طريق ادخال التعديلات في الأجنّة البشرية. وإذا أراد أن يشارك، فلا داع للقلق بشأن إجراء أيّة طفرات لم تكن لها ضرورة لضمان صحة الجنين.

لم يكن على كرِستينا أن تشرح لسام كيف سيكون إجراء العمل أو مدى سهولة ذلك. إنّ تعديل الجينوم البشري بهذه الطريقة وحسب اقتراحها، سيحتاج الطبيب السريري Clinician فقط الى التقنيات، التي كانت مفهومة جيدا في ذلك الوقت. يجري توليد الجنين في المختبر من البويضات وخلايا الحيوانات المنوية للوالدين المحتملين، وحقن جزيئات كرِسپَر المبرمجة مسبقا Preprogrammed CRISPR Molecules، لتعديل جينوم الجنين وإجراء التعديل/التعديلات قبل زرع الجنين في رحم الأم. ستعتني بعدها الطبيعة براحة الأم وجنينها المعدّل.

إعتذر سام وغادر الطاولة على عجل حتى قبل أن يتناول الحلوى، فقد سمع ما يكفي. وبفعل تأكيدات كرِستينا المهتزّة، شعر سام بأنّها مهووسة بقوة تقنية كرِسپَر وإمكاناتها. وبحسب ما أخبرني به لاحقا، أنّه رأي بريقا پروميثانيا Promethean Glint في عينيها واشتبه أنّها تفكّر في تحسينات وراثية أخرى أكثر جرأة، بالإضافة الى التغييرات الجينية حسنة النيّة، التي وصفتها.

لو جرت هذه المحادثة قبل بضع سنوات فقط، لكنت أنا وسام رفضنا اقتراح كرِستينا باعتباره مجرّد خيال. من المؤكّد أنّ البشر المعدّلين وراثيا صنعوا خيالا علميّا عظيما وكانوا موضوعا خصبا للتأملات الفلسفية والأخلاقية حول امكانية الإنسان "للتطوّر الذاتي" Self-Evolution. ولكن ما أن اصبح جينوم الإنسان العاقل Homo Sapiens Genome فجأة في متناول اليد، أصبح من السهل التلاعب به كجينوم البكتريا في المختبر، مثل الإشريكية القولونية E. Coli. كانت هناك فرصة ضئيلة لأيّ شخص أن يلاحق مخططات فرانكشتاين Frankenstein Schemes في أيّ وقت قريب!

لم يعد بوسعنا الآن السخرية من هذا النوع من التكهنات. يسهل التلاعب بالجينوم البشري مثل البكتريا، وبعد كلّ شيء، هذا بالضبط ما أنجزه كرِسپَر. في الواقع، قبل شهر فقط من لقاء سام مع كرِستينا، ولدت القردة الأولى بجينوماتها المعدّلة، التي تمّت إعادة كتابتها من خلال التنقيح الجيني الدقيق، ممّا أدّى بالمسيرة الثابتة لأبحاث كرِسپَر ودفعها نحو الباب الأمامي لتطوّر الإنسان العاقل. في ضوء هذا التطور في الكائنات الرئيسية وعدد انواع الحيوانات المعدّلة بتقنية كرِسپَر، من الديدان الى الماعز، التي سبقت ذلك، بدا الأمر مجرّد مسألة وقت قبل إضافة البشر الى قائمة الكائنات المتزايدة، التي يمكن إعادة صياغة جينوماتها.

شعرتُ بإدراك شديد وخوف من هذا الإحتمال. بينما لم استطع مقاومة العديد من التأثيرات الإيجابية الساحقة لتنقيح الجينات، سيكون على عالمنا السماح لنا بفهم الجينات البشرية بشكل أفضل، وإنتاج الغذاء بشكل أكثر استدامة وعلاج ضحايا الأمراض الوراثية المدمّرة. غير أنّني في ذات

الوقت كنت قلقة بشأن الإستخدامات الأخرى، التي يمكن تصوّر وضع كرِسپَر لها. هل أنّ اكتشافنا لصنع الجين المعدّل سهل جدّا؟ هل اندفع العلماء بشكل عشوائي للغاية الى مناطق جديدة من البحث دون التوقف للتفكيرفيما إذا كانت تجاربهم مبرّرة أو ما يمكن أن تكون آثارها؟ هل يمكن أن يحدث خطأ ناجم عن كرِسپَر ذاته، أو يُساء استخدامه عن عمد، خاصّة عندما يتعلق الأمر بالجينوم البشري؟

لقد بدأت في القلق بشكل خاصّ عمّا إذا كان العلماء سيُقدمون في يوم من الأيام على محاولة لتغيير الجينوم البشري الوراثي، ليس لغرض علاج مرض في مريض على قيد الحياة، ولكن للقضاء على احتمال المرض لدى الطفل الذي لم يولد بعدُ. كان هذا بعد كلّ شيء بالضبط ما اقترحته كرِستينا على سام. وحتى لو لم تنجزه هي نفسها، من سيقول أنّ شخصا آخر سوف لن يفعله؟

بدأت فكرة هذا الإحتمال تلاحقني وتطالعني أينما ذهبت. لم يكن لدى البشر من قبل أداة مثل كرِسپَر، فوضعتها أنا في أيديهم. إنّ هذه الأداة قادرة على تحويل ليس فقط جينوم الأشخاص الأحياء، ولكن أيضا جميع الجينومات المستقبلية وأيّ جزء من الشفرة الجينية، التي يمكن محوها والكتابة عليها حسب اهواء الجيل، الذي يقوم بعملية التنقيح. وعلاوة على ذلك. أجبرتني لقاءات مثل لقاء سام مع كرِستينا على الإعتراف بأنّ الجميع لم يشاركوني خوفي من احتمال إعادة العلماء لكتابة الحمض النووي للبشر دون تقدير العواقب بشكل كامل. سيستخدم شخص ما حتما كرِسپَر في جنين بشري، سواء لاستئصال سمة الخلية المنجلية في السلالة الجرثومية أو لإجراء تحسينات غير طبية. وقد يغيّر مثل هذا الشخص وغيره مسار تاريخ جنسنا البشري على المدى الطويل، فهم يجرون بطرق كان من المستحيل التنبؤ بها.

لقد بدأت ادرك أنّ السؤال لم يكن ما إذا كان تعديل الجينات سيُستخدم لتغيير الحمض النووي في الخلايا الجرثومية البشرية، بل متى وكيف سيجري ذلك وحدوده. لقد اصبح واضحا بالنسبة لي أنّه إذا اردت أن

يكون لي رأي في متى وكيف سيتمّ استخدام كرِسپَر لتغيير التركيب الجيني للمستقبل، فبودي أن أفهم، أيّها الناس، أوّلا بالضبط مدى الإرتياح من الإنجازات العلمية السابقة في تنقيح السلالة الجرثومية. وما هي انواع التدخلات في السلالة الجرثومية البشرية Interventions in the Human Germline التي تحققت في السابق، وكيف تمّ السماح بها؟ ما هي اهداف تلك التدخلات السابقة؟ وماذا كان موقف اسلافي، على وجه الخصوص، النجوم العلمية اللامعة في الأجيال الماضية؟ هل كان عليهم أن يقولوا شيئا ما عن التلاعب في السلالة الجرثومية، وهو الإحتمال الذي أخافني وأزعجني كثيرا؟

ليس الأمر كما لو أنّ الجدل حول تعديل الخط الجرثومي البشري Modifying the Human Germline بدأ فقط عندما جاء كرِسپَر. الأمر بعيد كلّ البعد. تعود أقرب التلميحات الى أنّ تنقيح الجينات كان ناشئا. كان الإطباء في مجال الطب التناسلي يختارون بالفعل أجنة معيّنة على غيرها من أجل تحديد حالات الحمل، وبالتالي تحديد الخيارات الجينية، التي سيتم نشرها في الأجيال اللاحقة. ولفترة طويلة إنزعج ممارسو العلوم ومراقبوها من فكرة أنّ البشر قد يفعلون ذلك وسيكونون يوما ما المؤلفين الأساسيين لتكويناتهم الجينية Genetic Constitutions.

حين ثبت دور الحمض النووي في تشفير المعلومات الجينية، بدأ الباحثون في تقدير قوة التلاعب العقلاني بالشفرة الجينية Rationally Manipulating Genetic Code. على الرغم من أنّ الأدوات للقيام بذلك لم تكن موجودة، يُعدّ مارشَل نيرِنبَرگ أحد علماء الأحياء المسؤولين عن فكّ الشفرة الجينية في ستينات القرن الماضي. وهو إنجاز حصل من أجله على جائزة نوبل في علم وظائف الأحياء والطب. كتب في عام 1967 عن "قدرة الإنسان في تشكيل مصيره البايولوجي، على أن لا ننسى أنّ هذه القوّة يمكن استخدامها بحكمة أو بغير حكمة، من أجل خير البشرية أو إلحاق الأضرار بها". تابعتُ بشكل واع ما ذكره نيرِنبَرگ ودعوتُ الى أنّ مثل هذه القدرة لا ينبغي أن تقع في أيدي العلماء وحدهم. "القرارات المتعلقة بتطبيق

هذه المعرفة، يجب أن يتخذها المجتمع في نهاية المطاف، ويمكن للمجتمع المطلع فقط أن يتّخذ مثل هذه القرارات بحكمة."

لم يكن كافة العلماء ملتزمين الى هذا الحدّ. بعد بضع سنوات وفي العالم الأمريكي مثلا، وصف روبَرت سِنشايمَر، أستاذ الفيزياء الحيوية في معهد كالِفورنيا للتكنولوجيا التعديل الجيني البشري بأنّه، "من المحتمل أن يكون أحد أهمّ المفاهيم، التي ظهرت في تاريخ البشرية... للمرة الأولى في هذا التاريخ، يفهم كائن حيّ أصله ويمكنه كذلك أن يتعهد بتصميم مستقبله." سخر سِنشايمَر من النقاد الذين جادلوا أنّ الهندسة الوراثية ليست سوى نسخة حديثة للنسخة القديمة الخالدة، وأنّ الحلم لإكمال الجنس البشري غيرُ مُجدٍ. "من الواضح جدّا أنّ الأنسان غير كامل وهو مخلوق مُعاب An Imperfect, a Flawed Creature. بالنظر الى تطوّره، فمن غير المرجّح أن يكون خلاف ذلك... ولكن نلمَح الآن طريقا آخر، وفرصة تخفيف التوترات الداخلية وعلاج العيوب الداخلية مباشرة، للإستمرار بوعي لإتقان هذا المنتج الرائع لملياري سنة من التطوّر، الى ما هو أبعد من رؤيتنا الحالية."

في غضون عقدين من نشر مقالة سِنشايمَر، كان العلماء يرسمون بسرعة الطريق الى الكمال الذي كانوا قادرين عليه فقط من خلال إلقاء نظرة خاطفة على واقع الحال في أواخر الستينات. بحلول بداية السبعينات، كانت تجارب العلاج الجيني جارية على المرضى من البشر. وبينما كان ذلك واضحا بأنّه تلاعب في الخط الجرثومي البشري وينتقص الى الدقة الكاملة، حتى مع هذه التكنولوجيا المتقدّمة نسبيّا، فإنّ ذلك لم يمنع الباحثين من التفكير بهذا الإحتمال. العالم الفرنسي أندرسُن الذي قاد تلك التجارب السريرية الأولى، كان صريحا بشأن المخاطر والحجج الأخلاقية ضدّ استخدام العلاج الجيني لأغراض التعزيز، سواء في الخلايا الجسدية أو في السلالة الجرثومية Somatic Cells or in the Germline. وفوق ذلك، تساءل عمّا إذا كان أيّ عالِم يمكنه استخدام هذه القوة المكتشفة حديثا بشكل مسؤول أو إذا كان العالِم بدلا من ذلك "مثل الصبي الصغير الذي يحبّ تفكيك الساعة، وربّما يكون ألمعيّا بدرجة كافية لتجميعها مرّة أخرى حتّى

تعود للعمل ثانية. ولكن ماذا لو حاول "تحسينها"؟ ربّما بوضع عقارب أكبر لكي يمكن قراءة الوقت بسهولة. ولكن إذا كانت هذه العقارب ثقيلة جدّا، فإنّ الساعة ستتحرّك ببطء أو بشكل متقطّع أو لا تعمل على الإطلاق... من المحتمل أن تؤدي محاولات هذا الصبي لتحسين الساعة إلى إلحاق العطب بها فقط."

بالرغم من تحذيرات كبار العلماء مثل أندِرسُن، فإنّ فكرة تغيير أو تحسين تركيبتنا الجينية استمرّت في تحفيز البعض من علماء الأحياء طوال العقد الأخير من القرن العشرين. المثال على ذلك هو البحث المستمرّ والتطوّر في العلاج الجيني البشري، وكذلك من خلال التطورات المنوية Seminal Advances في ثلاثة مجالات رئيسية، وهي ابحاث الخصوبة Fertility Research والدراسات الحيوانية وعلم الوراثة البشرية Human Genetics.

في ذلك الوقت، كان أيّ علماء يحلمون يوما ما بإدخال "التحسين" على التركيب الجيني للجنس البشري والبحث عن الإلهام Searching for Inspiration لم ينظروا الى أبعد من التطورات الحديثة في علاج العقم. كانت ولادة لويز براون في عام 1978، والتي اطلق عليها أوّل "طفل انبوب اختبار في العالم"، لحظة فاصلة في بايولوجيا التكاثر. ثبت أنّ الإنجاب البشري يمكن اختزاله في اجراءات مختبرية بسيطة، تقوم على خلط البويضات النقية والحيوانات المنوية في طبق مختبر، ورعاية البيضة الملقحة حتى تنمو خلال أيام الى جنين متعدد الخلايا ومن ثمّ نقل هذا الجنين وزرعه في رحم الأمّ. الإخصاب في المختبر أو اطفال أنابيب/صحون المختبر يمكّن الوالدين من تجاوز اشكال مختلفة من العقم والحصول على اطفال يحملون صفاتهم الوراثية. وفي النهاية يفتح الباب أمام التلاعبات الأخرى، التي يمكن إحداثها على الجنين خلال مراحله الأولى من النموّ في المختبر. وبعد كلّ شيء، إذا كان يمكن خلق حياة بشرية في صحن المختبر، فإنّ الشيء نفسه نوع من البيئة المعقمة حيث يتمّ تطوير تقنيات تنقيح الجينات. كان من المتوقع أنّ الطريقتين ستلتقيان Converge في يوم من الأيام. كان البحث

الذي يهدف الى التحايل على العقم Circumventing Infertility قد صقل عن غير قصد اجراء من شأنه أن يصبح جزء لا يتجزأ من المناقشات المستقبلية للتلاعب بالخط الجرثومي Germline Manipulation.

شجّعت الأبحاث على الحيوانات ايضا العلماء للإعتقاد بأنّ تنقيح السلالة الجرثومية للإنسان في متناول اليد تقريبا. وعلى مدى العقود القليلة الماضية من القرن العشرين، إبتكر وا أكثر فأكثر براعة لطرق هندسة الجينومات الحيوانية عن طريق الإستنساخ الى الجينات المعتمدة على الفايروسات بالإضافة الى الإستخدامات المبكّرة لتنقيح الجينات بشكل دقيق. بحلول التسعينات، كان اصبح رمزا روتينيا الى حدّ ما، توليد نماذج الفئران التي تحمل الأمراض البشرية عن طريق تعديل جينات معينة من السلالة الجرثومية لتلك الفئران. على الرغم من الدقة، لم يكن من الممكن استخدام نفس الإجراءات على البشر. وقد مهد طريق اختراعات CRISPR وZFN الى تغيير الطريقة الخام Crude Method السابقة في تنقيح الجينات الجرثومية لدى الفئران، الى تنسيق انسيابي دقيق وعال كطريقة مثلى مناسبة بشكل أفضل للمواضيع البشرية. شهد العقد أيضا أوّل استنساخ ناجح لحيوان ثديي من خلال الولادة الشهيرة للنعجة دوللي عام 1996. جرى ذلك عن طريق نقل النواة، بكلّ ما تحتويه من الحمض النووي، لخلية جسديّة مأخوذة من خروف بالغ الى خلية بويضة متلقية تمت إزالة نواتها، ممّا حفّز الخلية الهجينة على بدء الإنقسام، ثمّ زرع الجنين الناتج في النعجة الأمّ البديلة. قام فريق إيان ويلموث وزملاؤه في اسكتلندا بابتكار نعجة كان جينومها نسخة كاملة من جين تمّ التبرّع به من قبل Donor.

شكل التلقيح الإصطناعي والإستنساخ اختراقات تقنية ضخمة ساعدت على وضع الأسس لتعديل الخط الجرثومي. لم يظهر ذلك فقط أنّه بإمكان العلماء توليد أجنّة قابلة للحياة في المختبر عن طريق خلط البويضات والحيوانات المنوية، بل كشف أيضا أنّه يمكن تكوين الأجنة باستخدام المعلومات الوراثية من حيوان واحد. دفع هذا العمل الفذّ اجهزة التنظيم في جميع انحاء العالم لوضع تشريعات تحظر الإستنساخ التناسلي للبشر. وكما

اتضح، تحوّلت الثدييات المُستنسَخة الى مسألة صعبة تقنيّا لدرجة أنّ القليل من المختبرات في العالم كانت قادرة على محاولتها. وهكذا على عكس كرِسپَر، فإنّ تقنية نقل الخلايا الجسدية كانت بشكل فعال محدودة بذاتها بسبب الخبرة العالية، التي تتطلبها.

وأخيرا، فإنّ الحماس لإجراء تغييرات على الحمض النووي لبشر المستقبل، كان نتاجا طبيعيّا للإختراقات في علم الوراثة البشرية، على وجه الخصوص تسلسل الجينوم البشري. جعل هذا التطوّر المذهِل الكثير من الناس يعتقدون أنّ علماء الوراثة سيتمكنون قريبا من العثور على الأسباب الجذرية للأمراض التي كانت غامضة في السابق، بالإضافة الى الشفرة الوراثية على نطاق أوسع بكثير من الأنماط الظاهرية البشرية، من السمات الجسدية الى السمات المعرفية. بمجرّد أن نفهم تماما العوامل الجينيّة، التي تحدّد صحة الإنسان وأدائه، قد نكون قادرين على اختيار، أو ربّما هندسة أجنّه ذات تركيبات جينية مختلفة عن اسلافها، وربما أفضل منهم.

أو هكذا يأمل بعض العلماء، وأنا منهم على سبيل المثال. كنت متشكّكة بشأن ما رأيته كتفاؤل أعمى في عصر ما قبل كرِسپَر، مع بعض الإندفاع حول احتمالات إعادة تشكيل الخط الجرثومي دون التوقف للنظر في العواقب. هل سيكون هذا النوع من الإجراءات قادرا حقا على التخلص بأمان لدى جميع احفاد الشخص من مرض وراثي، أو سيكون له جانب من الآثار، التي لم نتمكن من توقعها؟ بدا من المستحيل على الإطلاق إجراء التجارب التي من شأنها أن تقدّم إجابات على مثل هذه الأسئلة. وحتى لو أمكن أن يتمّ ذلك بأمان، هل سيتقيّد الأطباء حقا بالعمليات الطبية لمرضاهم، أم أنّهم سيتخطون الحدود باجراء تعديلات غير ضرورية؟ على الرغم من أنّني لم أعطِ كلّ هذا القدر من الوقت للبحث في هذه الأسئلة، ومع ذلك فقد ازعجتني كلما طُرِح موضوع السلالة الجرثومية.

في عام 1998، تزايدت الإثارة أو القلق، حسب المكان في السلسلة، التي وجدت نفسك فيها بخصوص تعديل الخط الجرثومي، ممّا دفع اثنين من العلماء وهما جون كامبِل وگرِگوري ستوك لتنظيم إحدى الندوات الأولى

حول الموضوع في جامعة كالِفورنيا في لوس أنجلِس. نظّم الإجتماع، الذي أطلق عليه إسم الهندسة البشرية، محاضرات لأبرز الباحثين في هذا المجال، بما في ذلك االعلماء لفرنسيين مثل أندرسُن، رائد العلاج الجيني، وكذلك ماريو كابيچي، أحد آباء التنقيح الجيني البمكّر، وكذلك جَيمس واتسُن، المكتشف المشارك لهيكل الحمض النووي. على الرغم من أنّني لم أكن حاضرة في ذلك المؤتمر، كان بحثي لا يزال يركّز على أسئلة مثل كيفية طي جزيئات الحمض النووي الريبي الصغيرة في هياكل ثلاثية الأبعاد متقنة. ساعدت سجلات المؤتمر على طمأنتي بعد سنوات بأنّني لست وحدي بشأن القلق حول العبث بالسلالة الجرثومية البشرية، وأنّ مخاوفي لم تكن جديدة، بأيّة حال من الأحوال.

في الوقت الذي عُقد فيه مؤتمر جامعة كالِفورنيا في لوس أنجلس، كان المشاركون يتصارعون مع العديد من نفس المخاوف المتعلقة بتعديل السلالة الجرثومية، التي عادت الى الظهور في السنوات الأخيرة مع ظهور كرِسپَر. شملت هذه القضايا الموافقة وعدم المساواة والوصول الى المناطق المبتغاة والعواقب غير المقصودة التي تنعكس على الأجيال القادمة. ومثل العديد من العلماء المهتمّين اليوم، تصارع أولئك المشاركون مع السؤال الشائك عمّا إذا كان العلماء سيَتعدّون القوانين الطبيعية أو الإلهية بتغيير السلالة الجرثومية البشرية، وسواء إنّ كانت مثل هذه الجهود قد تشكّل علم تحسين النسل، وهي مجموعة خاطئة من المعتقدات والممارسات ظهرت في أوائل القرن العشرين وتمّ نبذها تماما منذ ذلك الحين من قبل العلوم السائدة. ولكن بالإضافة الى، أو ربّما على الرغم من هذه الإعتبارات الأخلاقية ذات الثقل، فإنّ المشاركين في مؤتمر عام 1998 ادركوا أنّه من الواضح أنّ الإجتماع مدعوم بالتفاؤل الشديد بشأن احتمال استخدام أحدث الإكتشافات العلمية لتحسين البشرية. ركّزت المناقشات على موضوعات مثل القضاء على الأمراض وتجنّب العيوب الوراثية الخطيرة وتحسين المسار الطبيعي للتطوّر بشكل عام، والذي كما جادل الحاضرون، يمكن أن يكون قاسيا لدرجة تبرّر بعضا من التدخّل.

صدر بعد بضع سنوات تقرير من الرابطة الأمريكية لتقدّم العلوم بشأن موضوع الجينات الوراثية البشرية، وكان التعديل أكثر تحفظا الى حدّ كبير. خلص فريق العمل الى أنّه لا يمكن (حتى الآن) تنفيذ تدخّلات في السلالة الجرثومية بشكل آمن أو مسؤول، وأنّ المخاوف الأخلاقية خطيرة، وأنّ المخاطر من تعديل السلالة الجرثومية المستخدمة لأغراض التعزيز، إشكالية بشكل خاصّ. بعد بضع سنوات، توصّل مركز علم الوراثة العامة الى استنتاجات مماثلة، مع الإعتراف بذلك أيضا، وأنّه من المرجّح أن يتطور طلب المستهلكين على استخدامات معينة، إذا طوّر العلماء اجراءات قابلة للتطبيق.

بالإضافة الى هذه المؤتمرات والتقارير، أنذر حدث آخر ببعض الأهداف والخلافات الخاصّة بتعديل الخط الجرثومي، الذي من شأنه أن يكتسب الحاحا جديدا مع ولادة كرِسپَر. لقد كان هذا يمثل ظهور إجراء طبّي يسمح للآباء بالإختيار، حتى وإن كان بطريقة محدودة تتعلق بالمادة الجينية التي سيرثها أطفالهم.

وبمجرّد أن تحوّلت تقنية الإخصاب في المختبر وتحقيق الحمل بموجب اجراء بسيط الى حدّ ما هناك، اصبح ممكنا اخضاع الأجنة البشرية في المراحل المبكرة لتحليل تسلسل الحمض النووي فقط، مثل أيّة عيّنة بايولوجية أخرى. بما أنّ كلّ والد يتنازل عن 50% من حمضه النووي الى نسله، فإنّ كوكبة معينة Particular Constellation من الكروموزومات والجينات، التي يرثها الطفل عشوائية في الأساس. ولكن القدرة على توليد أجنّة متعدّدة في المختبر باستخدام عدة اجنّة يتمّ تغيير البويضات والحيوانات المنوية فيها، فاصبحت ممكنة بدلا من زرع أجنة عشوائية في رحم الأم، بالطريقة الجنسية المعروفة. يمكن لاطباء التلقيح الإصطناعي أوّلا تحليل الحمض النووي للأجنة المرشحة للتأكّد من اختيار أفضل الجينومات صحة، وهي ممارسة اصبحت تعرف باسم ما قبل الإنغراس الجيني التشخيصي Preimplantation Genetic Diagnosis أو PGD، أي التشخيص الوراثي قبل زرع الأجنة في الأرحام.

وبطبيعة الحال، فإنّ الإختبارات الجينية السابقة للولادة موجودة بخصوص الأجنة التي تنشأ نتيجة للتكاثر الجنسي أيضا، وهو ما يُمارس اليوم بشكل متزايد. إنّ بزل السُلى Amniocentesis أو عينة الدم البسيطة المأخوذة من الأم، والتي توجد فيها كميات ضئيلة من الحمض النووي للجنين، يمكن أن تكشف عن تشوّهات الكروموزومات مثل متلازمة داوِن Down Syndrome وحتى الجينات المحدّدة المسببة لأمراض الطفرات. ولكن لا تزال هناك قضايا اخلاقية يجب مراعاتها. بعد كلّ شيء، إذا كان اختبار ما قبل الولادة يشير الى أنّ الجنين يعاني من عيوب وراثية ضارة، عادة ما يكون هناك خياران فقط؛ المضي قدما في الحمل أو إنهائه. ممّا لا يثير الدهشة وبالنظر الى الجدل الدائر حول اختيار الإجهاض، فإنّ استخدام هذا النوع من الأختبارات كان مصدرا قويّا للمناظرة والإحتجاج.

إنّ ما قبل الإنغراس الجيني التشخيصي PGD يتحاشى مثل هذه المسائل الصعبة عن طريق اختيار الأجنّة الممكن قبل تحديد الحمل، على الرغم من أنّه يتطلب اجراء الإخصاب في المختبر، وهو أمر مكلِف وينطوي على استحصال البويضات من الأمّ. لا يزال التشخيص الوراثي قبل الزرع يعاني من تحدّيات فنيّة، ولكنّ بشكل عام كان فعّالا في منع ولادة الأطفال الذين يعانون من انواع معينة من الأمراض الوراثية، واصبح خيارا جذابا للآباء والأمهات الذين يفكرون فعلا بالتلقيح الإصطناعي بسبب مشاكل الخصوبة. ولكن في حين أنّ هذه التقنية تتجنّب اللغز الأخلاقي للإجهاض، لكنّه هناك بعض العبء الفلسفي الثقيل الخاص بها.

في تطبيقاته المبكّرة، تمّ استخدام التشخيص الوراثي قبل الزرع لاختيار الجنس، وإن كان ذلك لأسباب طّبية، لأنّ الأمراض المرتبطة بالطفرات في الكروموزوم X يمكن تجنّبها على وجه التحديد باختيار الأجنة الأنثويّة. ولكن على الرغم من نوايا العلماء الحسنة، لا يستطيع العديد من المراقبين والمنظمين ببساطة الإلتزام بفكرة التشخيص الوراثي قبل الزرع والسماح للوالدين بأن يقررا ما إذا كانا سينجبان ولدا أم بنتا. وعلى وجه الخصوص، في العديد من البلدان تُعتبر ولادة الإناث أقلّ رغبة من الذكور.

اليوم، وبعد استخدام التشخيص الجيني قبل الزرع يُعتبَر هذا الاختيار غير قانوني في العديد من البلدان، بما في ذلك الهند والصين، أو يُسمح به فقط لتجنّب الأمراض المرتبطة بالكروموزوم X، كما في بريطانيا. لكنّ المسألة قانونية في الولايات المتحدة، حيث تقدّمه العديد من عيادات الخصوبة كخيار إنجابي للآباء والأمّهات دون الحاجة الى أيّ سبب طبّي عاجل.

تمّ استخدام PGD ايضا لأغراض مثيرة للجدل، مثل إنجاب من يُسمّون بالأخوة المنقذين، متّجهين منذ لحظة الإنغراس ليس فقط ليعيشوا حياتهم الخاصّة، ولكن ايضا ليكونوا عضوا أو خلية متبرّع للأخوة الآخرين. وفي المستقبل قد يُعرض على الوالدين الخيار في اختيار السمات، التي تتجاوز قابلية المرض والجنس وتعبر الى مجالات مثل السلوك أو المظهر الجسدي أو حتى الذكاء. تستمرّ قائمة الإرتباطات المعروفة بالإتساع بين بعض المتغيّرات الجينية المتنوعة من السمات في النمو. ومع تحسّن تقنية التشخيص الوراثي قبل الزرع، ما الذي يمنع عيادات الخصوبة من الرجوع الى الوراثة حتى تتمكن من تقديم المزيد من الخيارات للمستهلكين عندما يتعلق الأمر باختيار الأجنّة الأكثر رواجا أو "الأفضل"؟

إنّ الآثار المترتبة على هذا النوع من الإختبارات الجينية شديدة. وهي كذلك حتى في استخدام احدث التقنيات المرتبطة بمساعدة التكاثر. يذهب هذا التمييز الى العلاج البديل للميتوكوندريا Mitochondrial Replacement Therapy، المعروف بالعامية باسم التلقيح الإصطناعي للأبوين زائدا شخص ثالث. ومن المفارقات أنّ أيّ طفل مولود نتيجة هذه العملية يمتلك الحمض النووي ليس من إثنين بل ثلاثة أشخاص، أب واحد وأمّان. يتضمن هذا العلاج تحويل نواة خلية بويضة الأمّ ونقلها الى خلية بويضة امرأة أخرى بعد إزالة نواتها الأصلية، بهدف انقاذ الأطفال الذين لم يولدوا بعد من أمر لا مفرّ منه لفئة من الحالات الجينية، التي تُسمّى أمراض الميتوكوندريا. لا تحتوي خلية البويضة الثانية على نواة ولكنّها تحتوي على جزء صغير من الجينوم البشري. لذا فإنّ هذا الإجراء يخلق جنينا يحمل ارتباطا جينيّا بثلاثة أشخاص. وهم الأمّ التي ساهمت في اعطاء الجينوم

النووي والأم، التي ساهمت في خلية البويضة المستأصلة وميتوكوندريا الجينوم، وهي مجموعة صغيرة لكنّها أساسية في الجينات، هذا إضافة الى الأب الذي ساهم بتوفير الحيوانات المنوية والنسخة الثانية من الجينوم النووي Nuclear Genome.

ثبت أنّ العلاج ببدائل الميتوكوندريا يعمل على الفئران والثدييات الرئيسية من غير الإنسان، رغم أنّها أجريت بالفعل على البويضات البشرية. لا يزال هناك جدال حول سلامة الإجراء، لكنّ التطبيقات السريرية Clinical Applications تلوح في الأفق. أقرّت اللجنة الإستشارية المشرفة على الإنجاب، الأبحاث والعلاجات ببدائل الميتوكوندريا في المملكة المتحدة في تقرير لها عام 2014. وبعد الموافقة البرلمانية في عام 2015، اصبحت المملكة المتحدة أوّل دولة في العالم توافق على لوائح الإستخدام السريري. قد لا تكون الولايات المتحدة خلف ذلك ببعيد. في أوائل عام 2016، أوصت الأكاديميات الوطنية للعلوم والهندسة والطب على مثل هذا الإجراء، وأوصت إدارة الغذاء والدواء بأن توافق على التجارب المستقبلية لثلاثة آباء وامهات لأطفال الأنابيب Future Trials of Three-Parent IVF.

تظهر الإجراءات مثل التشخيص الوراثي قبل الزرع PGD والإخصاب الإصطناعي في المختبر IVF أنّ المجتمعات العلمية والطبية على استعداد لدفع القضية الأخلاقية جانبا، من أجل تمكين الوالدين من انجاب أطفال أصحاء. حتى التلقيح الإصطناعي من ثلاثة اشخاص، الذي يشبه من الناحية الفنيّة الإستنساخ التناسلي في البعض ويتعلق بكونه قد جاء تحت نطاق فلسفي أو تنظيمي قليل نسبيّا مقارنة بالتقنيات الأخرى الأكثر إثارة للجدل. إنّ الأخصاب الثلاثي، من أب وأمّين، سيغير بشكل دائم الجينوم البشري لأنّ السلالة الجرثومية ستنتقل بواسطة هذه الطرق الى الأجيال القادمة الى الأبد. ومع ذلك اعطى المنظمون الضوء الأخضر لهذا العلاج الإنجابي Reproductive Therapy.

عند القراءة عن مثل هذه الحالات، كان عليّ أن أسأل نفسي: هل يمكن للمنظمين والباحثين أن يشعروا بالراحة نفسها عند استخدام كرِسپَر، بجعله قابلا لتوريث تغييرات في الجينوم البشري، بالنظر الى أنّ قوّته أكبر بكثير من تلك التطبيقات السابقة؟ عندما يدرك اطباء الخصوبة في النهاية أنّ لديهم القدرة على تعزيز جينومات العديد من المتغيّرات الجينية، أكثر ممّا يمكن أن توفره أيّة مجموعة من الآباء، هل سيتوقفون حقا للتفكير في العواقب المحتملة؟ أم أنّهم سوف يسارعون الى الإستفادة من هذه القوّة المكتشَفة حديثا، مستوعبين بشكل أعمى أداة وراثية تُستخدم في الظلام ولا يُمكن السيطرة عليها بالكامل؟

ما كنت معتادة على طرح مثل هذه الأنواع من الأسئلة على نفسي في حياتي اليومية كأستاذة وباحثة في الكيمياء الحيوية. على الرغم من أنني أتذكّر الكتابة في طلبي للإلتحاق بالدراسات العليا أنّني مهتمة بالتواصل العلمي، في الحقيقة كنت أفضل العمل في المختبر ومحاولة إجراء تجارب جديدة للتفكير في الآثار النظرية طويلة المدى لبحوثي وشرحها لغير العلماء. كلما انخرطت بشكل أعمق في مجال عملي، أنفقت كمّيات متزايدة من الوقت للتحدّث مع المختصّين ووقت أقلّ في التحدّث الى الناس خارج دائرة الخبراء المباشرة في بلدي. وبهذه الطريقة، وقعت في فخّ عام. يشعر العلماء، مثل أيّ شخص آخر، براحة أكبر عندما يحيط بهم الآخرون مثلهم؛ الأشخاص الذين يتحدّثون نفس اللغة ويقلقون بشأن نفس القضايا الكبيرة والصغيرة.

بعد عامين من نشري أنا وزملائي المقالة، التي وصفنا فيها تقنية كرسپَر بأنّها منصّة جديدة لتنقيح الجينات، وجدت على الرغم من ذلك، أنّه من المستحيل تجاهل هذه الأسئلة ذات الصورة الكبيرة، والبقاء في داخل الفقاعة العلمية المألوفة Familiar Scientific Bubble. وفي ذات الوقت استخدم العلماء كرسپَر لتعديل جينات المزيد والمزيد من الحيوانات، واستمروا في توسيع نطاق استخدام قدرات هذه التقنية. أدركت أنّه لن يمرّ وقت طويل قبل أن يختبر الباحثون في مكان ما تقنية كرسپَر على بويضات بشرية أو حيوانات منوية أو أجنّة بهدف إعادة كتابة جينوم الأفراد المعنيين

بشكل دائم. ولكن بشكل لا يُصدّق، ما ناقش أحد هذا الإحتمال. بدلا من ذلك، كانت ثورة التنقيح الجيني تتكشّف خلف ظهور الأشخاص، الذين ستؤثر عليهم. حتى عندما كان مجال كرسپَر ينفجر، لم يكن أحد من الزملاء خارج دائرتي يعرف ذلك أو يفهم ما هو قادم. في النهاية، نشأ الإنفصال العميق Profound Disconnect بين حياتي المهنية وحياتي الشخصية. في النهار كنت أقارن ملاحظات المتخصّصين، وفي الليل كنت اتناول العشاء مع الجيران واتحدث مع أولياء الأمور من جمعية الآباء والمعلمين. وطوال هذه الفترة، تعجّبت من اختلاف هذين العالمَين وجهلهما ببعضهما البعض. وهكذا، في حين أنّ سلطات المملكة المتحدة كانت تناقش علنا العلاج ببدائل الميتوكوندريا، كنت أصارع بشكل خاصّ حول ما إذا كان بإمكاني تجنّب العاصفة الأخلاقية، التي تختمر في الأذهان حول التكنولوجيا، التي ساهمتُ في إنشائها.

ما كان ذلك يعني أنّني كنت أعارض بشكل قاطع فكرة العلماء واطباء التنقيح الجيني لإدخال تغييرات وراثية في الجينات البشرية. من المؤكّد أنّه كان هناك العديد من القضايا الفلسفية والعملية والمتعلقة بالسلامة، التي سأغطي الكثير منها في الفصل التالي، تستحقّ مناقشة معمّقة ومحتدمة. ولكن لا شيء منها قد شكّل سببا للحظر المطلق لاستخدام هذه التكنولوجيا. كنت مهتمّة بشكل أكثر واقعية بمخاطرين آخرين. أوّلا، إنّه من خلال سلسلة من التجارب المتهوّرة وسوء التصوّر، سيطبّق بعض العلماء كرِسپَر قبل الأوان ودون إشراف مناسب أو النظر في المخاطر. ثانيا، بحكم فعاليتها وسهولة استخدامها، قد تتمّ إساءة استخدام تقنية كرِسپَر، أو توظيفها لمقاصد شائنة.

كان من الصعب معرفة ما قد تكون غليه مثل هذه الإساءات ومَن سيرتكبها. حتى في ربيع عام 2014، قبل أن تسنح لي الفرصة للتفكير بهذه القضايا بعمق، كان عقلي الباطن يقدّم إجابات على شكل كوابيس، أشرت الى أحدها في توطئة هذا الكتاب.

في ذلك الكابوس بالذات، اقترب مني زميل وسألني إن كنت على استعداد لتعليم شخص ما كيفية تنقيح الجينات. تبعت زميلي هذا الى غرفة

مجاورة لمقابلة ذلك الشخص، وصُدِمت لرؤية أدولف هتلر جالسا أمامي بكامل هيئته! غير أنّه كان بوجه خنزير، ربّما لأنّني قضيت الكثير من الوقت في التفكير بجينوم الخنزير المتوافق مع البشر، والذي تمّت إعادة كتابته باستخدام تقنية كرِسپَر هذه المرّة. كان مستعدّا بدقة لاجتماعنا ووضع أمامه قلما وورقة لتدوين الملاحظات. ثبّت عينية عليّ باهتمام شديد وقال، "أريد أن أفهم استخدامات وآثار هذه التكنولوجيا المُذهلة، التي طوّرتيها".

كان منظره المرعِب وطلبه الشرّير كافيين لاحداث صدمة لي فاستيقظت بفعل ذلك الكابوس. بينما كنت مستلقية في الظلام، كان قلبي يتسارع في الخفقان، ولم استطع الهروب من الهاجس الفضيع، الذي تركني الحلم فيه. إنّ القدرة على إعادة تشكيل الجينوم البشري قوّة لا تصدّق احيانا، ويمكن أن تكون مدمرة إذا وقعت في الأيدي الخطأ. اخافني التفكير بذلك الى درجة أكثر، لأنّه بحلول تلك المرحلة تمّ نشر كرِسپَر على نطاق واسع واصبح في متناول المستخدمين حول العالم. عشرات الآلاف من الأدوات المتعلقة بتقنية كرِسپَر قد تمّ بالفعل شحنها الى عشرات البلدان، والپروتوكولات اللازمة لخلق طفرات مصممّة في الثدييات، على الأقل في الفئران والقرود، تمّ وصفها بتفصيلات كبيرة من خلال العديد من المقالات المنشورة. وممّا زاد الطين بلة، لم يتمّ استخدام كرِسپَر فقط في المئات من المختبرات الأكاديمية والتجارية في جميع انحاء العالم، بل اصبح متوفرا لأيّ مستهلك وجرى بيعه عبر الإنترنت مقابل 100 دولارا. بالتأكيد تمّ تصميم مجموعات DIY CRISPR لتعديل البكتريا وجينات الخميرة، لكنّ التقنية كانت بسيطة بما فيه الكفاية، واصبحت التجارب الأكاديمية على جينومات الحيوانات روتينية جدّا. لم يكن الأمر صعبا لتخيل القراصنة البايولوجيين Biohackers وهم يعبثون بانظمة وراثية أكثر تعقيدا، بما في ذلك انظمتنا نحن البشر.

ماذا فعلنا؟ تخيلنا، أنا وإيمانويل ومعاونونا، أنّ تقنية كرِسپَر يمكن أن تنقذ الأرواح من خلال المساعدة في علاج الأمراض الوراثية. ومع ذلك وكما أفكّر في الأمر الآن، بالكاد استطيع البدء في تصوّر كلّ الطرق، التي قد

تؤدي لإفساد عملنا الشاق. في الوقت الذي كنت فيه غارقة في السرعة التي يتحرّك بها كلّ شيء، بدا الأمر وكأن كلّ شيء يمكن أن يحدث بشكل خاطئ. أخذت أشعر وكأّن فيّ قليلا من شخصية الدكتور فرانكشتاين! هل صنعت وحشا؟

كما لو أنّ ذهني لم يكن مشغولا بما يكفي من هذه الأفكار المقلقة، وجدت نفسي في حيرة بشأن احتمال آخر، ذلك لأنّ العلماء لا يُجرون ابحاثهم بشفافية. العلم بعد كلّ شيء لا يحدث في الفراغ. هذا ينسحب بشكل خاصّ على تطبيقات العلوم، حيث غالبا ما يكون للإختراقات الجديدة تأثير مباشر على المجتمع. أنا أعتقد اعتقادا راسخا بأنّ العلماء العاملين في هذا المجال لديهم مسؤولية لإجراء ابحاثهم علانية لتوعية الجمهور بعملهم والدخول في مناقشات جماعية حول المخاطر والفوائد المحتملة، وتداعيات تلك التجارب قبل القيام بأيّ شيء قد يكون مثل عبور نهر روبيكون Rubicon، إذا جاز التعبير. (نهر ضحل صغير عبره يوليوس قيصر وجيشه ليبدأ أول فتوحاته- المترجم)

في حالة تقنية كرِسپَر، بدا واضحا أنّ النقاش العام كان يتأخّر كثيرا عن الوتيرة السريعة للبحث العلمي. كنت اتساءل إن كان قد يكون هناك ردّ فعل عنيف إذا تمّ إجراء تجارب على البشر قبل أن نتمكّن من اجراء مداولات مفتوحة حول تنقيح الجينات. ويبدو أنّه من الممكن أن يؤدي ردّ الفعل العنيف هذا الى الإضرار أو التأخير بشكل أكثر إلحاحا للتطبيقات العلاجية غير المثيرة للجدل باستخدام كرِسپَر، مثل علاج الأمراض الوراثية لدى المرضى البالغين. وبفعل الشعور المتزايد بالقلق حول مختلف الإحتمالات، أخذت أبحث عن أدلة حول كيفية المضي قُدُما.

في هذا الوقت تقريبا وجدت نفسي أفكّر في المقارنات مع الأسلحة النووية، وهو مجال تقدّم العلم فيه بسريّة ودون مناقشات وافية حول الكيفية، التي يجب أن تكون عليها نتائج استخدامات الباحثين. كان هذا صحيحا بشكل خاصّ خلال الحرب العالمية الثانية. أثار روبرت أوپِنهايمر، أستاذ الفيزياء السابق في بِركلي وأحد الآباء المؤسسين لمشروع القنبلة

الذرية، هذه النقطة على وجه التحديد في سلسلة من جلسات الإستماع الأمنية، التي اعقبت الحرب، فدعا بصراحة لإنهاء سباق التسلح النووي، ناهيك عن العلاقات الشيوعية، فأثار حفيظة بعض السياسيين. وتعليقا على ردّ الفعل الأمريكي تجاه الإتحاد السوفياتي إثر اختباراته الأولى للقنبلة الذرية وما تلاها من نقاش حول ما إذا كان يجب القيام بذلك، قال أوپِنهايمر، "السعي وراء المزيد من القنابل الهايدروجينة المتفجّرة، إنّه كذلك حكمي على الأشياء. عندما ترى شيئا لطيفا من الناحية الفنية، فأنت تمضي قدُما وتفعله وتتجادل حول ما يجب فعله فقط بعد أن يكون لديك نجاح تقني. هذا هو ما كان عليه الأمر بالنسبة للقنبلة الذرية. لا أعتقد أنّ أحدا قد عارض ذلك. كانت هناك بعض المناقشات حول ما يجب فعله بها بعد صنعها."

لقد هزّت كلمات أوپِنهايمر هذه ضميري بشدّة. ربّما سيقول أحد ما نفس الشيء عن تقنية كرِسپِر وتعديل الجينات البشرية. في حين أنّ تنقيح الجينات البشرية يكاد يكون مؤكّدا، فليس له نفس العواقب الكارثية مثل تفجير السلاح النووي. بدا من المرجّح أن نسرع في البحث ويمكن أن يتسبب هذا في إلحاق الضّرر، من خلال تقويض ثقة المجتمع في هذا الشكل الجديد من التكنولوجيا الحيوية، إن لم يكن هناك شيء آخر. في الواقع، ونظرا للإنزعاج الواسع النطاق وحتى الكراهية تجاه بعض اشكال الهندسة الوراثية في المحاصيل الزراعة، فقد اصبحت قلقة بشكل خاص من وجود نقص في المعلومات أو انتشار المعلومات الخاطئة، حول تعديل الخط الجرثومي، والتي يمكن أن تعيق محاولاتنا لاستخدام تقنية كرِسپَر بطريقة أكثر أمانا وبشكل أساسي.

بينما كان ذهني مزدحما بالعديد من السِناريوهات، بدأت أتساءل كيف يمكنني الخروج من المأزق. أردت أن أجد طريقة لاتخاذ إجراءات استباقية وبدء حوار عام صادق ومفتوح حول هذه التكنولوجيا، التي ساهمت في إنشائها. هل يمكنني، أنا والعلماء المعنيّون الآخرون إنقاذ تقنية كرِسپَر من نفسها، وليس بعد وقوع الكارثة، كما حدث مع الأسلحة النووية؟

لقد بحثت عن إجابات في لحظة محوريّة أخرى في تاريخ التكنولوجيا الحيوية، وهي الحلقة التي تردّدت فيها اصوات الحذر في جميع أنحاء المجتمع العلمي وما وراءه. ثمّ وكما هو الحال الآن بأنّ سبب القلق راجع الى الطفرة في الهندسية الوراثية. في تلك الحالة السابقة كانت ولادة الحمض النووي المؤتلف The Birth of Recombinant DNA. وفي هذه الحالة، يُشكّل العلماء بشكل استباقي وفي النهاية عملية ناجحة لمنع العمل من التسبب في ضرر غير مقصود.

في أوائل السبعينات، حقق العلماء تقدّما كبيرا في الفن الناشئ من الربط الجيني Gene Splicing، أي الصهر كيميائيا Chemically Fusing أو إعادة الإتحاد Recombining للبتات المنقاة Purified Bits في المواد الجينية من الكائنات المختلفة لتكوين جزيئات DNA إصطناعية لم يسبق لها مثيل. كان پَول بَيرگ، أستاذ الكيمياء الحيوية في جامعة ستانفرد، والذي حصل على جائزة نوبل هو من حقق هذا الإنجاز الفذّ. لقد استطاع دمج عناصر الحمض النووي من 3 مصادر وهي، فايروس بكتيري معروف باسم Lambada Phage وبكتريا E. Coli وفايروس القرد المعروف باسم فايروس القرد40، أو SV40. بمجرد أن يجمع الحمض النووي الفايروسي والبكتيري حسب خطط بَيرگ لإدخال هذه الكروموزومات المصغّرة الهجينة في الخلايا، حتى يتمكّن من دراسة وظائف الجينات الفردية عند التعبير عنها خارج بيئتها الطبيعية.

ولكن في ذلك الوقت، أدرك بَيرگ وعلماء آخرون أنّ تجربة المواد الجينية المعدّلة يمكن أن يكون لها عدد لا يُحصى ولا يمكن التنبؤ به من العواقب الخطيرة المحتملة. ربّما كان الأمر الأكثر إثارة للقلق هو التفكير بما قد يحدث إذا لم يكن الحمض النووي الإصطناعي مناسبا أو لم يتمّ احتوائه وخرج بطريقة ما من المختبر. كانت الخطة الأولية لِبَيرگ هي نقل المادة الوراثية الى سلالات في المختبر من البكتريا الإشريكية القولونية. ولكن نظرا لأنّ الجهاز الهضمي البشري يؤوي بشكل طبيعي مليارات من الأشريكية القولونية غير الضارة، فقد بدا معقولا أنّ بكتيريا الإشريكية

القولونية المعدّلة وراثيا يمكن أن تصيب البشر وتؤذيهم. وعلاوة على ذلك، فإنّ فايروس SV40 كان معروفا بإحداث أورام في الفئران. كان هناك احتمال أن يكون جزء من SV40 يمكن للحمض النووي أن يخلق ممرضا جديدا مسرطنا Novel Carcinogenic Pathogen إذا تمّ إطلاقه في البيئة، وقد يعيث فسادا من خلال نشر الجينات المسبّبة للسرطان أو مقاومة المضادّات الحيويّة عند الإنسان أو بعض الأنواع الأخرى.

وبسبب هذه المخاوف أرجأ بَيرگ وفريقه من الباحثين محاولة التجربة. وبدلا من ذلك، دعوا الى أوّل ما سيصبح في النهاية اجتماعين عُقِدا في مبنى مؤتمرات أسيلومار الخلاب، الذي يقع في منطقة پاسَفِك گروفز في كالِفورنيا، في الطرف الغربي لشبه جزيرة مونتَرَي. قبل أن يذهب بحثه الى أبعد من ذلك، أراد أن يستعين بزملائه العلماء لإجراء تحليل شامل للتكلفة والعائد.

ركّز الإجتماع في عام 1973 المعروف في النهاية باسم اجتماع Asilomar1 على الحمض النووي لفايروسات السرطان والمخاطر التي تشكّلها. لم يتناول ذلك الإجتماع بشكل مباشر تجارب الحمض النووي المؤتلف الجديدة، التي كان بَيرگ يفكّر بها. في نفس العام، عقد العلماء مؤتمرا ثانيا ركّز على وجه التحديد على الربط الجيني. أدّت المخاوف التي أثيرت في هذا الإجتماع من قبل العلماء الى مطالبة الأكاديمية الوطنية للعلوم بانشاء لجنة للتحقيق رسميّا في التكنولوجيا الجديدة. وسيكون بَيرگ بمثابة رئيس لتلك اللجنة، التي سُمّيت لجنة جزيئات الحمض النووي المؤتلف، التي اجتمعت في معهد ماسَچوسِت للتكنولوجيا في عام 1974. اصدرت اللجنة تقريرا بارزا بعنوان "المخاطر البايولوجية المحتملة لجزيئات الحمض النووي المؤتلف" Potential Biohazards of Recombinant DNA Molecules.

أحدثت "رسالة بَيرگ" كما يُطلق عليها غالبا، استدعاء غير مسبوق لتعليق عالمي للتجارب التي اعتبرتها اللجنة الأكثر خطورة، وهي تلك التي تستهدف خلق مقاومة للمضادات الحيوية في السلالات البكتيرية الجديدة

وتلك التي تهدف الى تكوين هجين من الحمض النووي باستخدام الفايروسات الحيوانية المسبّبة للسرطان. كانت واحدة من المرات الأولى، التي قام فيها العلماء بالإمتناع طواعية عن اجراء فئة كاملة من التجارب، برغم عدم وجود أيّة روادع تنظيمية أو حكومية.

تضمّنت رسالة بَيرگ ايضا ثلاث توصيات أخرى وهي: أولا، يتبنى العلماء نهجا حذرا في أيّة تجارب لصهر الحمض النووي للحيوان مع البكتريا To Fuse Animal and Bacterial DNA. ثانيا، على المعاهد الوطنية للصحة إنشاء لجان استشارية للإشراف على القضايا المستقبلية المتعلقة بالحمض النووي المؤتلف Recombinant DNA. ثالثا، عقد اجتماع دولي دوري لكي يتمكّن العلماء في جميع انحاء العالم من مراجعة التقدم الأخير في الميدان ومقارنة الملاحظات حول كيفية التعامل مع الأخطار المحتملة. هذه التوصية الأخيرة من شأنها أن تتوافق مع المؤتمر الدولي حول بحوث جزيئات الحمض النووي المؤتلف، التي توقفت قبلها في Asilomar في شهر شباط من عام 1975.

لقد كُتِب الكثير عن موتمر أسيلومار الثاني، الذي حضره ما يقرب من 150 شخصا، معظمهم من العلماء ولكن أيضا من المحامين والمسؤولين الحكوميين ومندوبي وسائل الإعلام. كان النقاش محتدما في بعض الأحيان، حتى بين خبراء الأحياء أنفسهم حول المخاطر النسبية للتجارب التي تنطوي على الحمض النووي المؤتلف. جادل البعض ضدّ الإنهاء المبكّر للوقف الإختياري، مع الشعور بضرورة استمرار حظر تجارب معينة حتى تتمّ معرفة المزيد عن مخاطرها. وشعر آخرون أنّ المخاطر كانت على الأرجح غير موجودة أو على الأقلّ ضمن الحدّ الأدنى أو بالتأكيد لاشيء تعجز تدابير السلامة العامة عن التحكّم بها والتحصّن ضدّها. وفي النهاية قرّر بَيرگ وزملاؤه، أكثر من غيرهم، بوجوب استمرار التجارب ولكن مع ضمانات مناسبة تُسمّى الحواجز البايولوجية والفيزيائية Biological and Physical Barriers لاحتواء الكائنات الحية المحوّرة وراثيا.

في حين أنّ مثل تلك القرارات كانت مهمّة بالتأكيد، فإنّ مؤتمر Asilomar II كان عادلا نتيجة الإرتباط الذي أقامه بين العلماء والجمهور. أبلغ مندوبو وسائل الإعلام الحاضرون جمهورهم بمناقشات العلماء. وبدلا من أن يؤدي ذلك الى ضجّة وفرض القيود المعوّقة، كما كان يخشى بعض العلماء، أدّت هذه الشفافية في النهاية الى توافق في الآراء والسماح بإجراء البحوث بدعم شعبيّ.

لم يسلم مؤتمر أسيلومار الثاني من الإنتقاد. كان المؤتمر بدعوات فقط، ومع وجود عدد قليل من غير العلماء بين الحضور، جادل البعض بأنّ الإجتماع فشل في اجتذاب شبكة واسعة بما فيها الكفاية من خارج المجتمع العلمي. كما اعترض آخرون على حذف مواضيع من بينها الأمن البايولوجي والأخلاقيات من جدول اعمال المؤتمر. ربّما تمّ حجز معظم الإنتقادات بفكرة أنّ الخبراء يمكنهم تقييم ومعالجة المخاطر والفوائد والتحدّيات الأخلاقية المحيطة بالمواضيع بشكل أفضل ضمن اطار التكنولوجيا الجديدة. وبالتالي يجب أن يكون الخبراء هم مَن يحدّدون شروط المناقشة. فمثلا أدلى بِنيامِن هيرلبُت، مؤرخ العلوم في جامعة ولاية أريزونا، برأيه قائلا، "هذا النهج يسيء الى الديمقراطية. هذه التقنيات تعود لنا ويجب أن تخضع لتخيّلات مفصلة ديمقراطيا للمستقبل الذي نريده، وليس العكس. غالبا ما يدّعي العلم والتكنولوجيا بأنّهما في خدمة المجتمع، ويجب أن يؤخذ هذا الوعد عن جدّ. تخيّل ماهو صحيح ومناسب لعالمنا، وما يهدّد الأسس الأخلاقية، هو مهمة الديمقراطية وليس العلم."

أتفق تماما مع الرأي القائل بأّنّ، المجتمع، ككُلّ بدلا من العلماء بشكل فردي أو حتى كمجموعة، يجب أن يقرّر كيف يمكن استخدام أيّة تقنية معينة. ولكن هناك أمر لا يستطيع المجتمع اتخاذ القرار بشأنه، خاصّة التقنيات التي لا يفهمها، وبالتأكيد تلك التي لا يعرف شيئا عنها. الأمر متروك للعلماء للفت انتباه الجمهور، كما فعل بَيرگ وزملاؤه بتقديم بحوثهم وإزالة الغمو ض عن انجازاتهم حتى يتمكّن الجمهور من التمعّن في آثارها وفهمها، ويُقرّر بالتالي كيفية استخدامها. حين تمّ تطوير الربط الجيني لأوّل مرّة، لم يكن معظم

علماء الأحياء على علم بذلك. يجب أن تبدأ المناقشة بالضرورة داخل مجتمع الخبراء، الذين يفهمون ماهية التكنولوجيا وماذا يجعل التجارب ممكنة أم لا. من خلال نشر هذه المناقشات ودعوة وسائل الإعلام لمزيد من شرح التكنولوجيا، يمكن للأشخاص العاديين فهم ذلك. لقد ساعد بَيرگ وزملاؤه في هدم الجدار القائم بين العلماء والجمهور ومهد لخلق سلطة حكومية معروفة باسم "لجنة استشارة الحمض النووي المؤتلف"، التي انخرطت بشكل كبير في الإشراف اللاحق على البحوث والتطبيقات السريرية للحمض النووي المؤتلف.

وبعد 40 عاما وفي أوائل عام 2014 قرّرت أنّنا بحاجة الى اتباع نهج مماثل، ليس فقط بما يتعلق بشأن CRISPR ولكن ايضا الممارسة العامة لتنقيح الجينات. لقد انتشرت التكنولوجيا بالفعل كانتشار النار في الهشيم من خلال المجتمع العلمي على مستوى العالم. في تاريخه المختصر، تمّ استخدام التنقيح الجيني الدقيق في مجموعة متنوّعة ومتنامية من الكائنات. وكانت جميع الدلائل تشير الى أنّ التطبيقات العلاجية في الخلايا البشرية الجسدية لم تكن بعيدة. ولكن بدا أنّ العلماء والجمهور تجاهلوا الإحتمال الحقيقي للغاية من هذه التكنولوجيا نفسها، وبأنّها سرعان ما ستُستخدم على الأجنة البشرية، ويبدو أنّهم كانوا غافلين عن أهمية هذا النوع من تنقيح الخط الجرثومي Germline Editing.

من الواضح أنّه كان لا بُدّ من اجراء مناقشة مفتوحة وصريحة حول تنقيح السلالة الجرثومية بدون تأخير أبدا، وشعرت أنّني بحاجة الى المساعدة في بدء المناقشة. مثلما دقّ بَيرگ وزملاؤه ناقوس الخطر حول مخاطر عملهم مع الحمض النووي المؤتلف، أصبح واضحا أنّني احتاج مغادرة راحة مختبري والمساعدة في نشر المعلومات حول الآثار المترتبة جرّاء بحوثنا. بهذه الطريقة فقط يمكن فهم CRISPR تماما من قبل الناس الذين ستتأثر حياتهم به قريبا. وبهذه الطريقة فقط، كنت آمل أنّه يمكن تجنّب أسوأ التجاوزات.

إنّ تنظيم اجتماع أكاديمي لعالمة مثلي حول موضوعات موجودة بقوة ضمن اهتماماتي واختصاصي، شيء. ولكن الأمر يختلف تماما لتولي زمام محادثة حول الآثار الأوسع نطاقا في البحوث. المسألة تتعدّى مناقشة ردود الفعل المعتادة للخواص الحركية والآلية الفيزيائية الحيوية وعلاقة الهيكل والوظيفة. الأمر هنا يتعلق بأسئلة السياسة والأخلاق والتنظيمات. لم يسبق لي أن ساهمت بذلك من قبل ولم العب هذا النوع من الأدوار/ المسؤولية. في الحقيقة وجدته في البداية مخيفا للغاية.

لحسن الحظ ما كان عليّ أن اقوم بذلك بمفردي. لقد شاركت مؤخرا في تأسيس معهد في منطقة الخليج سمّيناه معهد الجينوم المُبتكر The Innovative Genomics Institute (IGI)، بهدف تطوير تقنيات تنقيح الجينات، وادركت أنّ هذا المعهد سيكون في وضع مثالي لاستضافة اجتماعات، كالتي عقدها بَيرگ في أسيلومار. لكنّني علمت أنّ يتعين في البداية على الأقل، أن نترك المحادثة تتطوّر قبل عقد مؤتمر مطوّل على الفور. قرّرت أن انظم منتدى صغيرا ليوم واحد ودعوة حوالي 20 شخصا. كان الهدف كما رأيته هو الخروج بقرار يقترح مسارا للمضي قدما ودعوة المزيد من اصحاب المصلحة للتفكير في مسألة تنقيح الجينات. يشبه هذا الى حدّ كبير اجتماع بَيرگ عام 1974 في معهد ماسَچوست للتكنولوجيا. لقد جعلنا في النهاية نقاش منتدى IGI الأول يدور حول أخلاقيات البايولوجيا IGI Forum on Bioethics، على أمل أن يكون تمهيدا لمؤتمر أكبر وأكثر شمولا.

حدّدنا موعد الإجتماع في شهر كانون الثاني من عام 2015 واخترنا مكانا له في فندق Carneros في وادي ناپا، وهو منطقة زراعة العنب الشهيرة على بعد ساعة شمال بِركلي. ساعد في تنظيم المنتدى جونَثن وايزمَن، وهو زميل مقرّب في جامعة كالِفورنيا فرع سان فرانسسكو، والمدير المشترك لمعهد IGI مايك بوچان، وايضا زميل بِركلي والمدير الإداري للمعهد المذكور، جَيكُب كورن، والمدير العلمي للمعهد واد بِنهوين، الأستاذ الفخري في بِركلي وأحد مؤسسي شركة التكنولوجيا الحيوية

Chiron. أرسِلت أولى الدعوات الى پَول بَيرگ نفسه، وكان وقتها استاذا متميّزا في ستانفرد. شعرت بسعادة غامرة حين قبِل الدعوة. كما كان على قائمة الضيوف دَيفِد بالتيمور، الحائز على جائزة نوبل في علم الأحياء وجوائز اخرى خلال عمله في معهد كالِفورنيا للتكنولوجيا كزميل للأستاذ بَيرگ. لم يحضر بالتيمور اجتماع معهد ماسَچوست للتكنولوجيا عام 1974 فحسب، بل شارك في اعداد التقرير الذي دعا الى وقف البحث على الحمض النووي المؤتلف، ولعب قبلها دورا محوريّا في مناقشات مؤتمر أسيلومار الثاني. كان حضور پَول بَيرگ ودَيفِد بالتيمور يعني أنّ اجتماعنا سيكون له ارتباط مباشر بالإجراءات التي كانت مصدر إلهامي. والأكثر أهميّة، فإنّ خبرتهما ستساعدنا بلا شكّ على التنقل عبر التضاريس الصعبة التي تنتظرنا.

كما تأكّد حضور ألتا شارو، أستاذة القانون وأخلاقيات علم الأحياء في جامعة وِسكونسُن في ماديسُن، وايضا حضور دانا كَيرُل، إحدى رواد تنقيح الجينات في أيام ما قبل كرِسپَر. وقبل الدعوة ايضا جورج دالي خبير الخلايا الجذعية في مستشفى الأطفال في مدينة بوسطن. شاركت في الحضور ايضا مارشا فينَر، مديرة البرامج في IGI وهانك گرَيلي، مدير مركز القانون والعلوم البايولوجية بجامعة ستانفرد، وستيفن مارتِن الأستاذ الفخري والعميد السابق للعلوم البايولوجية في جامعة كالَفورنيا في بِركلي. شاركت ايضا جَنِفَر پُك، أستاذة طبّ الأطفال في جامعة كالِفورنيا في سان فرنسِسكو، وجون روبِن مدير لإنتاج الأفلام، وكذلك سام ستيرنبَرگ طالب الدكتوراه في حينه والمشارك معي بوضع هذا الكتاب. كما تمّت دعوة كيث ياماموتو، الأستاذ في جامعة كالِفورنيا في سان فرانسِسكو والمدير الإداري لمعهد IGI وعدد قليل آخر من العلماء، الذين رفضوا المشاركة. لم يكن العالمان جورج چرچ ومارتِن جينگ من بين المشاركين، لكنّهما وقعا على البيان الذي صدر إثر نهاية المنتدى.

كان الإجتماع، الذي عقدناه بتاريخ 24 كانون الثاني من عام 2015، مفعما بالحيوية والمناقشات حول مجموعة من المواضيع. قدّم الحاضرون الذين بلغ عددهم 17 شخصا، عروضا رسمية عن العلاج الجيني وتعزيز الخط

الجرثومي واللوائح الحالية التي تحكم المنتجات المعدّلة وراثيا، والتفاصيل الدقيقة لتقنية كرِسپَر. أكثر إثارة للإهتمام من هذه العروض التقديمية في رأيي، كانت مداولات المجموعة المفتوحة حول مستقبل التنقيح الجيني. كانت هذه المداولات حماسية ومبدعة وغطت مواضيع كنت قد تصدّيت لها في السابق بحكم اختصاصي.

حين بدأنا مناقشة وضع ورقة بيضاء a white paper تلخّص الإستنتاجات، تطرّقنا الى من يجب أن يكون جمهورنا المستهدف وما هو نوع النتائج التي كنّا نأمل في تحقيقها. هل يجب أن نتعامل مع جميع تداعيات استخدام تقنية كرِسپَر، بما في ذلك الأنواع الجديدة من الكائنات المعدّلة وراثيا وحتى الكائنات المصمّمة، وليس فقط دورها المحتمل في تنقيح السلالة الجرثومية؟ هل أثار كرِسپَر مشكلات جديدة حول تعديل الخط الجرثومي أم كانت الإختلافات بينه وبين التقنيات السابقة مسألة درجة فقط؟ وهل تعارض مجموعتنا الصغيرة بشدة تنقيح الخط الجرثومي أو تترك الباب مفتوحا لاستعمال كرِسپَر، في نهاية المطاف؟

على مدار هذه المحادثات، أخذ الإجتماع ببطء شكله. قرّرنا أنّ استخدام التنقيح الجيني بالتحديد لدى الإنسان، يجب أن يكون الخط الجرثومي هو محور ورقتنا البيضاء. كان العلاج الجيني يتمّ تطبيقه على الخلايا الجسدية للمرضى لأكثر من عقدين، كما تمّ بالفعل وفي وقت مبكّر استخدام تنقيح خلايا جينات الجسم البشري في التجارب السريرية. كان من الواضح أن تنقيح الخط الجرثومي هو المجال الوحيد، حيث غامر القليل به وحيث كانت المناقشة العامة أكثر إلحاحا. كان هذا الى حدّ كبير لأنّ كرِسپَر، كما اتفقنا، قد خفّض تقنية الحواجز التي جعلت من الصعب، إن لم يكن من المستحيل، تنقيح السلالة الجرثومية البشرية. على الرغم من المجلدات العديدة التي تمت كتابتها مسبقا حول تعديل الخط الجرثومي، وعلى الرغم من مؤتمر عام 1998 في جامعة كالِفورنيا في لوس أنجلس وسيناريوهات يوم القيامة التي تصوّرها مؤلفو الخيال العلمي على مرّ السنين، ببساطة لم يكن من الممكن تعديل السلالة الجرثومية البشرية بدرجة كافية من الدقة

قبل تقنية كرِسپَر. الآن بالطبع، اصبحت الأمور مختلفة تماما. إنبرى أحد المشاركين في المنتدى ليقول إنّ مخطوطة علمية تصف تجارب الأنسان في تنقيح الأجنة باستخدام تقنية كرِسپَر قد تمّ تداولها فعلا في المجلات الرئيسية المتخصصة في علم الأجنة. هذا البحث، إذا كان حقيقيا، سيمثل المرة الأولى، التي قام فيها العلماء بتعديل تسلسل DNA معين في جينوم المستقبل البشري المحتمل.

إذا كان هناك وقت لنشر الخبر، فقد حان الآن. ولكن ماذا سيكون موقفنا؟ كان الكثير منّا غير متأكّدين ممّا أذا سيكون التطبيق آمنا في أيّ وقت لإجراء تغييرات وراثية على الجينوم البشري، بالنظر الى أنّ أيّة اخطاء قد تكون كارثية على الفرد والأجيال القادمة. ومسألة ما إذا كان من الممكن تبرير هذه التغييرات اخلاقيا هي مسألة أخرى تماما. مع امتداد حديثنا الى فترة ما بعد الظهر، تداولنا حول مسائل العدالة الإجتماعية وحرية الإنجاب، وبصراحة ناقشنا المخاوف بشأن تحسين النسل. كان بعض المشاركين حذرين من اتجاه العلم في هذا المسار، بينما اعترف آخرون أنّه ليس لديهم مشكلة بخصوص تنقيح الخط الجرثومي، على الأقلّ ليس من الناحية النظرية. طالما يمكن اثبات ذلك، جادلت هذا المجموعة بأنّ الممارسات آمنة وفعّالة، وغالبا ما كانت فوائدها واضحة وتفوق المخاطر. كيف يمكننا رفع هذا النمط من العلاج الى مستوى معيار أعلى من أيّ علاج طبّي آخر؟

في النهاية وعلى الرغم من ذلك، أدركنا أنّ هذا لم يكن قرارنا. لم يكن الأمر متروكا لنا، نحن الـ 17 شخصا الموجودين في القاعة، لتحديد ماذا يجب أن يفكّر الجمهور في تعديل الخط الجرثومي. شعرنا أنّ مسؤوليتنا ذات شقّين. أوّلا، كان علينا توعية الجمهور بأنّ تعديل الخط الجرثومي هو مشكلة مجتمعيّة ناشئة يجب دراستها ومناقشتها بشكل جدّي واسع النطاق. ثانيا، علينا أن نحثّ العلماء في المجتمع، هؤلاء الأفراد الذين هم على دراية بالتكنولوجيا والذين كانوا يدفعون بها بقوّة في اتجاهات جديدة، لتأجيل استكشاف هذا السبيل الواحد من البحث. شعرنا أنّه من الأهمية بمكان عدم تشجيع اقراننا من الإندفاع في أيّة جهود بحثية تخصّ هذه القضية، ناهيك عن

أيّة تطبيقات سريرية لتنقيح الجينات، التي تنطوي على تغيير السلالة الجرثومية. أردنا في الأساس أن يصل المجتمع العلمي الى زرّ الإيقاف المؤقت حتى يمكن مناقشة الآثار المجتمعية والأخلاقية والفلسفية لتنقيح الخط الجرثومي بشكل صحيح وشامل، بشكل مثالي على المستوى العالمي.

لقد فكّرنا في افضل السبل لتحقيق تلك الأهداف. هل يجب أن نعدّ افتتاحية لإحدى الصحف الكبرى؟ هل نعقد مؤتمرا صحفيا؟ بعد بعض المداولات استقرّ الرأي أخيرا على كتابة افتتاحية اكاديمية لإحدى المجلات العلمية. من المنطقي أن يخلق ذلك احتمالا للإطلاع من قبل أكبر قدر من الباحثين النشطين، ومن المحتمل أيضا أن تلتقط وسائل الإعلام الشعبية الموضوع، كما يحدث غالبا بشأن المقالات رفيعة المستوى في المجلات الرئيسية. ونظرا لأنّ اجتماعنا قد تمحوّر على ذلك البيان حول أحد أهم الموضوعات في علم الأحياء، فمن شان ذلك أن يسبب دفقة Splash.

إختتمنا الإجتماع بتحديد الخطوط العريضة للبيان الذي خططنا لتقديمه لمجلة العلوم. إتفقنا على أنّ الهدف هو رسم الإنتباه الى المشكلة دون التعمّق في الجوانب الضارة. وهنا بطبيعة الحال، سيكون العديد من القضايا الخلافية للغاية، التي تتطلب المناقشة في النهاية. ولكن لا يبدو أنّ هذا المنظور الأولي هو المكان المناسب للخوض فيها. أردنا ببساطة أن نجعل الكرة تتدحرج، وقرّرنا كذلك ترك مزيد من المناقشة لاجتماع لاحق عندما سيكون المزيد من الناس قادرين على الحضور والمشاركة.

واخيرا حين استُنفِذت طاقتنا، انتقلت أنا وزملائي الى Angele، وهو مطعم فرنسي طاف فوق نهر نابا. جلسنا حول طاولة بيضاوية طويلة خارج المبنى، وكان النسيم البارد يهبّ من التلال المجاورة ونحن نرتشف النبيذ المحلي ونتناول وجبات خفيفة من المقبّلات ونستمتع بمرح خلال محادثاتنا عن العمل والأسرة والسفر. كنّا سعداء للتخلي عن الموضوعات الثقيلة، التي شغلتنا طوال الصباح وبعد الظهر. لم يعد سرّا أنّ ذهني كان لا يزال مزدحما بالأفكار.

هل اتخذت الخطوة الصحيحة حقا بولوج هذا الميدان الجديد؟ شعرت أنّ الفكرة في اتخاذ موقف علني من قضية علمية، مهما كانت أهميتها، بأنّها غريبة عنّي. كادت أن تكون معادية، إذ لم يكن من الواضح ما إذا كان منظورنا سيكون له تأثير دائم، وما إذا كان سيتم تلقيه حسب ما قصدنا. حتى لو سارت الأمور بشكل جيّد، فقد يكون تأثيره قليلا جدا ومتأخرا ايضا. المقالة، التي وصفها زميلي والمنشورة حاليا من قبل بعض المجلات الكبرى، كانت تطاردني. قد تكون هناك تجارب اخرى من هذا القبيل قيد التنفيذ وجارية في تلك اللحظة بالذات أو في المستقبل القريب. هل سيتم نشرها قبل أن تُتاح لنا الفرصة لمراجعة استنتاجاتها ومقارنتها باستنتاجاتنا؟

كنت متأكّدة من شيء واحد. الآن وبعد أن التزمت بهذا المسار، سوف اتحرّك بسرعة. بحلول الوقت الذي عدت فيه الى بِركلي، وكان ذلك ليلا، بدأت بالفعل في تنظيم ملاحظاتي وتجميع ملفات مخطط تقريبي. تحوّل المقال الفعلي الى تحدّ للكتابة، ولكن في غضون اسبوعين ارسلت المسودة الأولى لكافة المشاركين في المُنتدى وبدأنا عملية المراجعة والتحرير. بتاريخ 19 مارس من عام 2015 نُشِر المقال على الإنترنت بعنوان "المسار الحكيم قدما نحو هندسة الجينوم وتعديل جينات السلالة الجرثومية."

أوضح المقال، الذي غطى نصّه بضع صفحات فقط، التكنولوجيا وذكر مخاوفنا حيالها. بعد تقديم كرِسپَر، تمّ طرح مفهوم تنقيح الجينات والتطبيقات التي تتمّ متابعتها حاليّا. ثمّ تحوّلنا الى موضوع تنقيح الخط الجرثومي. طرحنا حول هذا الموضوع، 4 توصيات محدّدة وطلبنا من الخبراء والعلماء والمجتمعات الأخلاقية الخاصّة بعلوم الأحياء إنشاء منتديات تسمح للمهتمين من افراد الجمهور للوصول الى معلومات موثوقة حول التقنيات الجديدة لتنقيح الجينات والمخاطر والمكافئات المحتملة وما يرتبط بها من الآثار الأخلاقية والإجتماعية والقانونية. لقد دعونا الباحثين لمواصلة اختبار تطوير تقنية كرِسپَر في خلايا الإنسان داخل المختبر فقط، وعلى نماذج حيوانية غير بشرية، بحيث يمكن لملف تعريف الأمان الخاص بها أن يكون مفهوما بشكل افضل قبل اجراء أيّة تطبيقات سريرية. لقد اتصلنا ايضا لعقد

اجتماع دولي للتأكّيد على كلّ ما يتعلق بالسلامة ويمكن مناقشة الآثار الأخلاقية بصراحة وشفافية، ليس فقط بين العلماء وأخصائيي اخلاقيات علم الحياة، ولكن أيضا بين العديد من اصحاب المصلحة المتنوعين، الذين يرغبون في التأثير. ومن هؤلاء القادة الدينيون والمدافعون عن حقوق المرضى وذوي الإعاقة Patient- and Disability-Rights Advocates وعلماء الإجتماع والهيئات التنظيمية والوكالات الحكومية ومجموعات المصالح الأخرى Other Interest Groups.

أخيرا، وربّما الأكثر أهمية، طلبنا من العلماء الإمتناع عن محاولة إجراء تغييرات وراثية على الجينوم البشري حتى في البلدان ذات اللوائح المتساهلة، أردنا أن يتأخر الباحثون وحتى الحكومات والمجتمعات في جميع انحاء العالم، ممّن لديها الفرصة للنظر في المشكلة. على الرغم من أنّنا تجنبنا استخدام كلمتي حظر أو تأجيل Ban or Moratorium، كانت الرسالة واضحة؛ في الوقت الحالي، يجب أن تكون مثل هذه التطبيقات السريرية محظورة Off-limits.

إختفت المخاوف التي حاصرتني بشأن الإستقبال والتأثير الفوري بمجرد نشر المقالة ومنظوري للقضية. في الأيام التي تلت ذلك، تواصل الزملاء لشكرنا على طرح هذه القضية والإستفسار عن موعد الإجتماع القادم. هل سيتم استضافته من قبل الجمعيات المهنية أو الأكاديميات الوطنية؟ هل خططنا لنشمل دولا غير الولايات المتحدة؟ هل سنعود الى أسيلومار لمؤتمر تأريخي آخر أو اختيار مكان غيره؟ تدفقت الرسائل أيضا من الصحفيين وافراد الجمهور. شكرا للصحافة التي اهتمت بمقالتنا. نشرت صحيفة نيويورك تايمز مقالة على صفحتها الأولى فاصبحت موضوع تعليقات ومتابعات من القرّاء. كما التقطت وسائل الإعلام وجهة نظرنا ورددتها الإذاعة الوطنية العامة وصحيفة بوسطن گلوب والعديد من المواقع الإلكترونية. لقد ساعد بالتأكيد أنّ فريقا من مجلة نَيچر قد دعا الى حظر تنقيح الخط الجرثومي قبل أيام فقط من ذلك، وأنّ معهد ماسَچوست

للتكنولوجيا نشر هو الآخر في مجلة رِفيو مقالا مثيرا للإهتمام حول تنقيح الخط الجرثومي.

يبدو أنّ الموضوع قد دخل فجأة في مجريات تيار الرأي العام الرئيسي. وفي طرفة عين تحوّل كرِسپَر من تقنية ثوريّة سريّة نسبيّا الى كلمة مألوفة. الآن، وبعد أن ظهرت الآثار غير العادية للتكنولوجيا على مستقبل البشرية الى العراء، سمحت لنفسي بالأمل أن يكون لدينا نطاق واسع وصريح للمحادثة حول تنقيح الخط الجرثومي. إذا كان هناك أيّ وقت مضى عاقبنا فيه استخدامه واحترنا في كيفية تنظيمه وما التداعيات التي كنّا نخشاها وكنّا غير مستعدين للتسامح من أجلها، اصبح من الممتع أخيرا أن أبدأ مرحلة المناقشات العامة حول كرِسپَر. غير أنّني أعرف أنّ الطريق الى الأمام سيكون طويلا.

مصادر وملاحظات الفصل السابع (ساعة الحساب)
THE RECKONING

*bringing the steady march of CRISPR research*187
B. Shen et*evolutionary front door:* Homo sapiens' *right to*
al., "Generation of Gene-Modified Cynomolgus Monkey via
RNA-Mediated Gene Targeting in One-Cell Embryos," Cas9/
156.*Cell*

M. W.*"power to shape his own biologic destiny":* 189
157*Science* Nirenberg, "Will Society Be Prepared?,"
(1967): 633.

*"potentially one of the most important concepts to*189
R. L. Sinsheimer, "The*arise in the history of mankind":*
*American Scientist*Prospect for Designed Genetic Change,"
57 (1969): 134-42.

*"might be like the young boy who loves to take*190
W. F. Anderson, "Genetics and Human*things apart":*
20 (1990): 21-24.*Hastings Center Report* Malleability,"

*records of the conference helped reassure me*193
*Engineering the*G. Stock and J. Campbell, eds., *years later:*
Human Germline: An Exploration of the Science and Ethics

(Oxford: *the Genes We Pass to Our Children* *of Altering* Oxford University Press, 2000).

A report authored a few years later by the 193 M. *American Association for the Advancement of Science: Human Inheritable Genetic* S. Frankel and A. R. Chapman, *Modifications: Assessing Scientific, Ethical, Religious, and* Association for (Washington, DC: American *Policy Issues* the Advancement of Science, 2000).

the Genetics and Public Policy Center reached 194 *Human Germline Genetic* S. Baruch, *similar conclusions: Modification: Issues and Options for Policymakers* Genetics and Public Policy Center, 2005). (Washington, DC:

the first country in the world to approve 196 J. Schandera and T. *regulations permitting its clinical use:* K. Mackey, "Mitochondrial Replacement Techniques: 32 (2016): *Trends in Genetics* Divergence in Global Policy," 385-90.

recommended that the Food and Drug 196 S. *Administration approve future trials of threeparent IVF:* Reardon, "US Panel Greenlights Creation of Male 'Three-February 3, 2016. *Nature News,* Person' Embryos,"

"I want to understand the uses and implications of 199 I first *this amazing technology you've developed":* described this dream in an interview with Michael Specter, about it in a November 2015 feature story on who wrote . *New Yorker* CRISPR in the

J.*had already been shipped to dozens of countries:* 199
K. Joung, D. F. Voytas, and J. Kamens, “Accelerating
Research Through Reagent Repositories: The Genome
16 (2015): 255-58.*Genome Biology* Editing Example,”

*protocols needed to create designer mutations in*199
Shen, “Generation of Gene-Modified Cynomolgus*mammals:*
Monkey.”

*also sold online to any consumer with a hundred*199
J. Zayner, “DIY CRISPR Kits, Learn Modern Science*dollars:*
by Doing,” www.indiegogo.com/projects/diy-crispr-kits-
learn-modern-science-by-doing#/.

*biohackers messing with more complex genetic*199
P. Skerrett, “Is Do-It-Yourself CRISPR as Scary as*systems:*
March 14, 2016.*STAT News,* It Sounds?,”

*It is my judgment in these things that when you*200 “
United States*see something that is technically sweet”:*
*In the Matter of J. Robert*Atomic Energy Commission,
Oppenheimer: Transcript of Hearing Before Personnel
1954), vol. 2 (Washington, DC: GPO,*Security Board,*

www.osti.gov/includes/opennet/includes/Oppenhei
mer%20hearings/Vol%20

II%20Oppenheimer.pdf.

*he did so by combining DNA from three sources:*202
D. A. Jackson, R. H. Symons, and P. Berg, “Biochemical
Method for Inserting New Genetic Information into DNA of

Simian Virus 40: Circular SV40 DNA Molecules Containing Lambda Phage Genes and the Galactose Operon of *Proceedings of the National Academy of,” Escherichia coli* 69 (1972): 2904-9.*Sciences of the United States of America*

*a notable report titled “Potential Biohazards of*203
P. Berg et al., “Letter:*Recombinant DNA Molecules”:* Potential Biohazards of Recombinant DNA Molecules,” 185 (1974): 303.*Science*

Institute*Much has been written about Asilomar II:* 203
of Medicine (US) Committee to Study Decision Making; K. (Washington, DC:*Biomedical Politics* E. Hanna, ed., *Biohazard*National Academies Press, 1991); M. Rogers, (New York: Knopf, 1977); P. Berg and M. F. Singer, “The Recombinant DNA Controversy: Twenty Years Later,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the* 92(1995): 9011-13.*United States of America*

*Berg and his colleagues decided that most*204
P. Berg et al., “Asilomar*experiments should proceed:* 188*Science* Conference on Recombinant DNA Molecules,” (1975): 991-94.

*gave rise to a consensus that allowed research to*204
P. Berg, “Meetings That*proceed with popular support:* Changed the World: Asilomar 1975: DNA Modification 455 (2008): 290-91.*Nature*Secured,”

*the meeting failed to cast a wide enough net*204
Nature“After Asilomar,” *outside the scientific community:*

526 (2015): 293-94.

*topics like biosecurity and ethics from the*204
S. Jasanoff, J. B. Hurlbut, and K. Saha,*meeting's agenda:*
"CRISPR Democracy: Gene Editing and the Need for
*Issues in Science and Technology*Inclusive Deliberation,"
32 (2015).

J. B.*"This approach gets democracy wrong":* 204
Hurlbut, "Limits of Responsibility: Genome Editing,
*Hastings Center*Asilomar, and the Politics of Deliberation,"
45 (2015): 11-14.*Report*

*creation of a governmental authority known as the*205
N. A. Wivel,*Recombinant DNA Advisory Committee:*
"Historical Perspectives Pertaining to the NIH
Recombinant

25*Human Gene Therapy* DNA Advisory Committee,"
(2014): 19-24.

*"A Prudent Path Forward for Genomic Engineering*211
D. Baltimore et al.,*and Germline Gene Modification":*
"Biotechnology: A Prudent Path Forward for Genomic
348*Science* and Germline Gene Modification," Engineering
(2015): 36-38.

*ran a front-page story that*New York Times *The* 212
N. Wade,*generated hundreds of reader comments:*
"Scientists Seek Ban on Method of Editing the Human
March 19, 2015. *New York Times,* Genome,"

*our perspective was also picked up by media*212
R. Stein, “Scientists Urge Temporary Moratorium on*outlets:*
NPR, March*All Things Considered,* Human Genome Edits,”
20,

2015; “Scientists Right to Pause for Genetic Editing
March 23, 2015.*Boston Globe,* Discussion,”

*had called for a*Nature *team writing in the journal* 212
E. Lanphier et al., “Don’t Edit the*ban on germline editing:*
519 (2015): 410-11.*Nature* Human Germline,”

*had recently published a*212 MIT Technology Review
A. Regalado,*riveting piece on germline editing:*
MIT Technology Review,“Engineering the Perfect Baby,”
March 5, 2015.

الفصل الثامن
ماذا ينتظرنا في المستقبل (WHAT LIES AHEAD)

أحسست بشعور سيء في معدتي حين كنت في نابا وكشف أحد زملائي في مؤتمر الوادي أنّ كرِسپَر قد تمّ بالفعل استخدامه لإجراء تجارب على جينومات الأجنّة البشرية. سمعت بعد ذلك المزيد من الشائعات حول ما وصفته في البحث والمقالة، وجعلتني أتساءل عن التفاصيل وحتى في صحّة القصة. ماذا لو كانت الشائعات لا أساس لها من الصحة، الآن وقد أثارها تخوّف اشخاص مثلي شعروا أنّ هذا النوع من البحث يجب ألّا يمضي قُدُما دون قيود؟

كما فكّرت في الأمر وبالآثار المترتبة على أيّ بحث يتعلق بالجينات، أصبح تنقيح السلالة الجرثومية البشرية أكثر إثارة للقلق. حتى إذا لم تستخدم الأجنة لتكوين اشخاص أحياء، وهي بالتأكيد قلت لنفسي، في ضوء ردّ الفعل الجماهيري الهائل الذي قد يحدث السبب، فإنّ التعديل باستخدام كرِسپَر سيظل بمثل معلما علميّا رئيسيّا. وهي المرة الأولى التي يكون فيها الحمض النووي للبشر، الذين لم يولدوا بعد، يخضع للتنقيح الجيني. ليس فقط أنّ تجربة مثل هذا القذف Fling، تفتح بابا لن نتمكّن من إغلاقه أبدأ، لكنّها قد تدفع ايضا الى الحوار البنّاء، الذي كنّا أنا وزملائي قد بدأناه. بإعلانهم أنّ أبحاثهم قد تجاوزت بالفعل النقاش العام، من المؤكّد أنّ العلماء، الذين يقفون وراء هذه التجارب سيحظون بالكثير من الإهتمام وربّما سيثيرون غضبا كبيرا. كان أكثر ما يقلقني أنّهم قد يدفعون عن غير

قصد العديد من افراد الجمهور ضدّ هذه التكنولوجيا الوليدة، على الرغم من إمكاناتها الهائلة لتحقيق الخير.

لم اضطرّ الى الإنتظار طويلا لمعرفة تفاصيل التجارب. بتاريخ 18 نيسان من عام 2015، بعد شهر واحد فقط من نشرنا أنا وزملائي نداء يطلب من العلماء الإمتناع عن الإستخدام السريري لتنقيح السلالة الجرثومية البشرية، تمّ نشر مقال علمي بشكل موسّع. على الرغم من أنّ التجارب التي وُصفت أنّها لم تكن مصمّمة لإنتاج أجنة يمكن أن يتم زرعها في أرحام الأمهات ومتابعتها حتى النهاية، إلّا أنّ الدراسة جذبت اهتماما كبيرا.

وصف المقال، الذي نُشِر في ***مجلة البروتين والخلية***، التجارب في مختبر جونجو هوانگ، الأستاذ في جامعة صن- يات- صن بمقاطعة گوانچو الصينية. قام هوانگ وزملاؤه بحقن كرِسپَر في 86 جنينا بشريا، وكان الهدف من تلك الدراسة هو الجين المسؤول عن إنتاج بِتا گلوبين Beta-Globin، وهو جزء من پروتين الهيموگلوبين، الذي يحمل الأوكسجين الى كافة انحاء الجسم. الأشخاص المصابون بعيوب في جين بِتا گلوبين يتطور لديهم اضطراب الدم المنهك المعروف باسم Beta-Thalassemia. كان هدف هوانگ هو استخدام كرِسپَر لتعديل الجين المذكور بدقة في كافة 86 جنينا، وتقديم دليل لإثبات أنّه من حيث المبدأ يمكن إيقاف المرض قبل أن يبدأ.

في محاولة للحصول على هذا الدليل قام فريق هوانگ بحقن الأجنة بتعليمات وراثية متوافقة مع البشر لإنتاج ما يلزم من جزيئات كرِسپَر، بالذات جزيء الحمض النووي الريبي RNA، الذي يحدّد احداثيات GPS المناسبة داخل الجينوم لمعرفة أماكن تواجد الفايروس، وانتاج پروتين Cas9 وتوجيهه نحو خلايا الفايروس للقضاء عليها وعليه. كما تمّ تضمين قطعة الحمض النووي الإصطناعي لإصلاح الجين المعاب. وهذه هي نفس الطريقة التي تمّ فيها تعديل جين قنديل البحر، الذي يشفّر الپروتين الفلوري الأخضر. سمح هذا المكوّن الأخير للباحثين في تحليل الأجنة التي تستمرّ في النمو والإنقسام بعد الإنتهاء من تنقيح جيناتها. كان على الكلّ أن يفعل ذلك ويبحث عن خلايا الفايروس المتوهجة في الظلام ويهاجمها للقضاء عليها.

من الناحية العلمية البحتة، كانت نتائج تجارب هوانگ مزيجا من الإيجابيات والسلبيات. عند فحص جينات بِتا- گلوبين في أجنّة المختبر، وجد الباحثون أنّ 4 فقط من أصل 86 من الأجنة فيها طفرات مقصودة، وأنّ كفاءة تعديل الجينات كانت بنسبة 5% فقط. كانت هناك مشاكل اخرى أيضا. إتضح أنّ الطريقة قذرة Sloppy. في بعض الأجنّة، قام كرِسپَر بتنقيح تسلسل الحمض النووي خارج الهدف، وهذا خطأ فادح يحدث خللا في جينومات الأجنة على شكل طفرات غير مقصودة. في الأجنة الأخرى، قام كرِسپَر بتقطيع الحمض النووي المقصود بشكل صحيح في جين بِتا- گلوبين. لكنّ الخلايا لم تلتئم بنفسها بصورة صحيحة. بدلا من استخدام النموذج المقدّم من قبل الباحثين للقيام باصلاح جين بِتا- گلوبين التالف Damaged Beta-Globin، جرى الإعتماد على جين مرتبط اسمه دَلتا- گلوبين Delta-Globin. وعلاوة على ذلك، كانت بعض الأجنة النامية عبارة عن فسيفساء Mosaic، بمعنى أنّ خلاياها تحتوي على خليط Hodgepodge من الإصدارات المعدّلة بشكل مختلف عن جين بِتا- گلوبين. على سبيل المثال، وُجِد لدى جنين 4 متواليات مختلفة من الحمض النووي المعدّل، واحدة منها فقط كانت صحيحة. ثمّ بدلا من تنقيح جين بِتا- گلوبين في مرحلة الخلية الواحدة، وبالتالي اصلاح النسخة الرئيسة الوحيدة من جينوم الجنين، تحرّك كرِسپَر ببطء شديد وبدأ في العمل فقط بعد انقسام البويضة الملقحة الى عدة خلايا وليدة.

كانت هذه بالضبط انواع مخاطر السلامة، التي حفزتني للدعوة علنا الى وقف التجارب، التي تؤدي الى الإستخدام السريري لتنقيح الجينات الجرثومية. ولكي نكون منصفين، أدرك فريق هوانگ أنّ التقنية كانت بعيدة عن الكمال مشيرا الى أنّ "هناك حاجة ملحّة لزيادة تحسين منصة CRISPR/Cas9، قبل إجراء أيّة تطبيقات سريرية. لكنّ الحقيقة بقيت، وهي أنّنا تجاوزنا العتبة. الآن وبعد أن تمّ تنقيح السلالة الجرثومية البشرية في المختبر، أدركت أنّها مسألة وقت حتى تتمّ تجربته في بيئة سريرية.

في هذه الحالة، على الأقلّ، حرص هوانگ على ضمان عدم وجود امكانية لتقنية كرِسپَر لتوليد الأطفال نتيجة تجاربه باستخدام أجنّة بشرية ثلاثية الصيغ الصبغية Triploid Human Embryos. سُمّيت هكذا لأنّ كلّ جنين يحمل ثلاث مجموعات من الكروموزومات، وتحتوي كلّ مجموعة على 23 كرموزوما، أي ما مجموعه 69 كروموزوما، بدلا من المعروف طبيعيا بوجود مجموعتين تحملان ما مجموعه 46 كروموزوما. الأجنة ثلاثية الصيغ غير قابلة للحياة. وفي اجراءات التلقيح الإصطناعي، يكون الأمر سهلا على الأطباء التعرّف على هذا النوع من الأجنّة والتخلص منها قبل عملية الزرع الفعلية في الأرحام.

كان هوانگ قد رأى في هذه الأجنة غير القابلة للحياة نموذجا مثاليا لاختبار فعالية كرِسپَر. لأغراض تجاربه، لم تكن الأجنّة ثلاثية الصيغ الصبغية THE مختلفة كثيرا عن الأجنّة العادية القابلة للحياة. إنّ استخدام أجنة ثلاثية الصيغ، التي كان من المقرر التخلص منها، جعل هوانگ وزملائه يتجنبون بدقة الإعتراضات، التي لا مفرّ منها، بأنّهم يدمّرون حياة بشرية محتملة. كان الباحثون حريصين على الحصول على موافقة صريحة من الأهل، الذين تبرّعوا بالأجنة، ولدى نفس الباحثين موافقة من لجنة الأخلاقيات وامتثلوا تماما لمتطلبات قائمة اللوائح التنظيمية في الصين. كنت أعلم أنّ التجارب كانت ستكون قانونية كذلك في الولايات المتحدة.

قرأت المقال في مكتبي في بِركلي، وعندما انتهيت حدّقت عبر خليج سان فرانسسكو وأنا ضائعة في التفكير، وشعرت بالذهول وقليلا من الغثيان.

بقدر ما اردت تجنّب الفكرة، كان من الواضح أنّ عملي مع إيمانويل، الذي بدأ بهدف مختلف تماما، قد أدى مباشرة الى هدف هوانگ وما قام به. ماذا يقول العلماء الآخرون؟ ما موقف العلماء الآخرين الذين لم يقوموا حتى الآن بمثل هذه التجارب؟ هل ستكون هذه التجارب مرتبطة بنا نحن الإثنين؟

سرعان ما اصبح واضحا أنّ كثيرين آخرين في المجتمع العلمي يشاركونني قلقي بشأن تجارب هوانگ. وحتى لو لم يحدث ذلك، فإنّ تجاربه

كانت تضرب على وتر حسّاس شخصي تماما في ذات كلّ منهم. علمت أنّ المجلات العلمية المرموقة مثل Nature& Science قد رفضت نشر مقال هوانگ. ويرجع ذلك الى اعتراضاتها الأخلاقية على التجارب التي وصفها. اتفق العديد من العلماء أنّ البحث قد تمّت متابعته قبل الأوان، وتساءل آخرون عن الدوافع وراء ذلك. قال جورج دالي، الباحث في جامعة هارفرد، لصحيفة نويورك تايمز إنّ إهتمام العلماء نابع من يقين بتنقيح السلالة الجرثومية البشرية. "هذا النوع من الدوافع المشوّشة، يدفع الناس أحيانا الى فعل تلك الأشياء."

كانت ردود فعل العديد من الوكالات العلمية والحكومية على مقال هوانگ سريعة وبالإجماع. الجمعية الأمريكية للجينات وجمعية Cell Therapy، وهي المنظمة الرائدة في مجال طبّ الحمض النووي، أكّدتا من جديد دعمهما "لموقف قويّ ضدّ تنقيح الجينات في الخلايا البشرية، أو تعديلها لتوليد (البويضات المخصّبة) مع تعديلات الخط الجرثومي الوراثي." كما ردّدت الجمعية الدولية لأبحاث الخلايا الجذعية هذه المشاعر، وشدّد رئيسهاعلى "إبقاء الوقف الإختياري لأيّ تطبيق سريري للجين، ويُنطر الى تعديل الأجنة البشرية بأنّه أمر بالغ الأهمية." حتى إدارة الرئيس أوباما دخلت المعركة. في منشور مدون بعنوان "ملاحظة حول تنقيح الجينوم،" ذكر جون هولدِن، مدير مكتب البيت الأبيض للعلوم وسياسة التكنولوجيا، أنّ "الإدارة تعتقد أنّ وجوب تغيير الخط الجرثومي البشري للأغراض السريرية لا يمكن تجاوزه في هذا الوقت." كما عبّر فرانسِس كولِنز، مدير معاهد الصحة الوطنية، عن موقف مماثل بأنّ المعاهد الوطنية للصحة لن تقدّم تمويلا حكوميّا لأيّ بحث يتعلق بالتنقيح الجيني للأجنة البشرية.

بدت وكالات التجسس الأمريكية منزعجة من التجارب أيضا. صُدِمت حين اطلعت على التقييم العالمي للتهديدات، في التقرير السنوي الذي قدمته جهات المخابرات الأمريكية الى لجنة خدمات القوات المسلحة في مجلس الشيوخ الأمريكي. وصف التقييم تنقيح الجينوم بأنّه أحد أسلحة الدمار الشامل وانتشاره بين الدول القومية الستة التي تحاول القيام

بتطويره، يضع أمريكا في خطر كبير. (إضافة الى رحلات البحرية الروسية وصواريخها والأسلحة الكيمياوية السورية والعراقية والبرامج النووية لإيران والصين وكوريا الشمالية.) كتب معدّو التقرير، "المواد البايولوجية والكيميائية والتكنولوجيّات *ذات الإستخدام المزدوج* تتحرك دائما بسهولة بفعل عولمة الإقتصاد." الإستخدام المزدوج هو مصطلح فني للتقنيات التي يمكن استخدامها للأغراض الحربية والسلمية. "الإكتشافات الأخيرة في علوم الحياة تنتشر أيضا بسرعة في جميع أنحاء العالم." شرح التقرير بالضبط كيف يمكن تسليح تنقيح الجينوم وأشار الى أنّ "البحث في تنقيح الجينوم، الذي أجرته دول ذات معايير تنظيمية أو اخلاقية مختلفة عن تلك الموجودة في الدول الغربية، ربّما يزيد من خطر تكوين عوامل ومنتجات بايولوجية قد تكون ضارة. نظرا للتوزيع الواسع والتكلفة المنخفضة والوتيرة المتسارعة لتطوير هذه التكنولوجيا ذات الإستخدام المزدوج، سواء كانت متعمدة أو أسيّ استخدامها غير المتعمّد، قد تؤدي الى تداعيات أمنية بعيدة المدى على الصعيدين الإقتصادي والوطني." لئلا يكون هناك أيّ شكّ في حال مصدر قلقهم، أشار واضعو التقييم بوضوح الى أنّ، "التقدّم في تعديل الجينوم عام 2015، قد أجبر جهات أمريكية وأورو پية رفيعة المستوى في علم الأحياء، للتشكيك في التنقيح غير المنظم للخط الجرثومي البشري Unregulated Editing of the Human Germline". وهو إشارة واضحة الى مقال هوانگ ومنظورنا بصدد الموضوع.

كنت سعيدة للعلم بأنّ القادة في العديد من المجالات يشاركوننا احساسنا نحو الموضوع والإلحاح بشأن مسألة تعديل السلالة الجرثومية. لكنّني في ذات الوقت كنت مندهشة ايضا من خلال تحذيرات مثل تلك اطلقها تقييم التهديد، كما عرضه المستشار الرئاسي لشؤون الأمن، جَيمس كلاپَر على مجلس الشيوخ. وحين كنت بمفردي فكّرت بإساءة استخدام كرِسپَر، وماذا يمكن للعلماء المارقين أن يسخّروه، حتى لو كانت لديهم كوابيس عن هتلر وهو يضع يده على هذه التكنولوجيا. وماذا لو حاول الديكتاتوريون أو الإرهابيون ثني كرِسپَر لأهدافهم الملتوية؟ كيف يمكننا منعهم؟ وكيف سأكون قادرة على العيش مع العلم بأنّ بحثي، الذي كان نابعا

من الرغبة في فهم العالم الطبيعي وفي النهاية تحسين حياة البشر، قد تمّ الإعتداء عليه ليصبح أداة لإلحاق الضرر بهم؟

كما اذهلتني حقيقة أنّ الردود على الإختبارات الأولى، تشير الى أنّ استخدام تقنية كرِسپَر في الأجنّة البشرية بعيد كلّ البعد عن كونه سلبيا بالإجماع. في شهر تموز من عام 2015، نشرت نفس المجلة العلمية، التي ظهرت فيها دراسة هوانگ قبل بضعة أشهر، مقالة أعدّها جوليَن سافولِسكو، الفيلسوف المتميز وأخصائي الأخلاقيات الحيوية، ذكر فيها أنّ هناك واجب أخلاقي للإستمرار بقوة في متابعة خطوط مماثلة من التجارب. مع ملاحظة (تبسيط كبير) بأنّ تنقيح الجينات يمكن أن "يقضي فعليّا على العيوب الخلقية الجينية" ويقلل بدرجة كبيرة من الأضرار الناجمة عن الأمراض المزمنة. جادل سافولِسكو ورفاقه في الدراسة بأنّ "الإمتناع عمدا عن المشاركة في الأبحاث المنقذة للحياة هو أن تكون مسؤولا أخلاقيا عن الوفيات المتوقعة، والتي يمكن تجنبها لدى أولئك المرضى، الذين يمكن أن يستفيدوا من هذه الأبحاث. وبناء عليه، فإنّ تنقيح الجينات وتعديلها ليس خيارا، بل ضرورة أخلاقية." بعد شهر قام ستيفِن بَينكر، الباحث المشهور في جامعة هارفرد، بالتنفيس عن الإحباط العام ازاء ردود الفعل شديدة الحذر اتجاه التكنولوجيا الحيوية. نشر مقال رأي حول ذلك الموضوع بالإشارة الى كرِسپَر كمثال، في صحيفة بوسطن گلوب. بدلا من الجدل حول تكوين الپروتين أو تشريع لوائح لتحريم ذلك، قال، "إنّ الهدف الأخلاقي الأساسي في علم الأحياء اليوم يمكن تلخيصه في جملة واحدة. إبتعدوا عن الطريق!"

كما أيّد قادة الفكر الآخرون بحماس تجارب تنقيح الجينات وتعديلها ولكن بشكل يميّز بشكل حادّ بين البحث والتطبيقات السريرية. على سبيل المثال، وفي بيانهم حول التعديل الجيني للخط الجرثومي البشري، أشادت مجموعة Hinxton، وهي شبكة عالمية تضمّ علماء الأخلاق وعلماء الأحياء والمحامين وخبراء السياسة، بالوعد الهائل بتعديل الجينات من أجل صحة الإنسان، وأوصوا بما يلي: "يستمر البحث الأساسي دون عوائق باستخدام كلّ الأجنة، بما فيها غير القابلة للحياة والقابلة للحياة." Using both

Nonviable and Viable Embryos. وبينما أقروا بأنّهم لا يستطيعون التغاضي عن تنقيح الجينات في العيادة، فقد لاحظوا أنّه "عند توفر كافة شروط السلامة والفعالية وتلبية احتياجات التحكّم Governance، قد تكون هناك استخدامات مقبولة أخلاقيا. ولذلك فإنّ تكنولوجيا التناسل البشري، على الرغم من كلّ ذلك بحاجة الى مزيد من المناقشة الجوهرية والمداولات."

باختصار، فتحت مقالة هوانگ الأبواب واطلقت العنان لموجة الرأي العام، التي أزالت أيّة آمال بأنّنا سنصل الى إجماع سريع وواسع النطاق.

يحتاج العلماء المعنيون والقادة المدنيون وافراد الجمهور الى التحرّك بسرعة لبدء المحادثة العالمية، التي دعوت اليها أنا وزملائي في مؤتمر وادي نابا. كنّا بالكاد قد نشرنا وجهة نظرنا قبل نشر مقالة هوانگ والجدل حول الخط الجرثومي، حتى تمّ تكثيف عمليات التنقيح بسرعة. إضافة الى الضجّة في حينها، دارت شائعات تفيد بأنّ العديد من المجموعات الصينية الأخرى تخطط بالفعل أو تقوم بتجاربها الخاصة بتقنية كرِسپَر على الأجنّة البشرية، ولم يكونوا وحدهم. في شهر ايلول من عام 2015، علمنا أنّ العلماء المرموقين في معهد فرانسِس كرِك في لندن قد طلبوا الإذن من الجهات الحكومية المختصة للقيام بنفس التجارب. من الواضح أنّ المجال لن ينتظر العلماء ولا الجمهور للوصول الى إجماع بعيد المنال على نحو متزايد.

لحسن الحظ، كانت هناك حركة بالفعل لعقد مؤتمر قمة دولي حول تنقيح الجينات البشرية. في أواخر الربيع وأوائل الصيف، كنت أنا وزملائي المنظمين نحدّد التفاصيل الأساسية، بما في ذلك مكان وموعد عقد المؤتمر ومن سيرعى عقده في النهاية. وافقت الأكاديميات الوطنية الأمريكية للعلوم والهندسة والطب على استضافة القمة في العاصمة واشنطن في شهر كانون الأوّل، وهو قبول أسعدني كثيرا. من المؤكّد أن دعم مثل هذه المنظمات المتميّزة، سيُضفي مصداقية عالية على قرارات المؤتمر. كنت متحمّسة لقبول الأكاديمية الصينية للعلوم والجمعية الملكية العلمية في المملكة المتحدة على قبول دعوة الحضور والمشاركة. كان مقرّ العديد من

الباحثين الروّاد في مجال تنقيح الجينات في العالم، هو في الولايات المتحدة، ولكنّ مشاركة الوفدين الصيني والبريطاني، سترسل إشارة قوية الى بقية أنحاء العالم بأنّ تنقيح الخط الجرثومي موضوع ملحّ يستحق مناقشة دولية، وأيضا أنّه موضوع أكبر من أن يتم التعامل معه بشكل مجزآ، من قبل البلدان أو المنظمات منفردة.

أثناء قيامنا بتدوين هذه التفاصيل، كنت أنا والأعضاء الآخرين في اللجنة المنظمة، الذين بلغ عددهم 11 شخصا، نضع أيضا جدول اعمال مؤتمر القمة هذا. كانت اهدافنا الأساسيّة هي تثقيف الجمهور حول علم تنقيح الجينات ومناقشة الآثار المجتمعية للقوة التكنولوجية الجديدة ومعالجة قضايا المساواة والعرق وحقوق المعوّقين. يمكن تصنيف هذا الطيف الواسع من الموضوعات الى ثلاث فئات أساسية، وهي إعتبارات السلامة والإعتبارات الأخلاقية والإعتبارات التنظيمية.

فيما يتعلق باعتبارات السلامة، احتجنا الى مناقشة ما إذا كان تنقيح الجينات يمكن أن يثبت أنّ السلالة الجرثومية آمنة بما يكفي لتبرير الإستخدامات السريرية. في النهاية، قد تفوق الفوائد المحتملة العديد من المخاطر المحتملة أيضا، بما في ذلك تلك التي كشفتها دراسة هوانگ بوضوح. ولكن يجب النظر في العواقب غير المقصودة وكيفية السيطرة عليها. بالإضافة الى ذلك، لم أكن شخصيّا على بيّنة فيما إذا كانت معرفتنا الجماعية في علم وراثة الإنسان، ستكون متقدّمة بما يكفي للسماح لنا بتوقع وتجنّب أسوأ تلك الآثار السلبية.

سنحتاج أيضا الى التعامل مع قضايا أخلاقية صعبة، شكّل العديد منها السمات المميّزة للمناقشات الخلافية حول موضوعات الخلافات الأخرى، مثل الإجهاض والإستنساخ التناسلي وبايولوجيا الخلايا الجذعية. كنت من المعارضين لطبيعة اجراء التجارب على الأجنة، بغض النظر عمّا إذا كان الحمل مقصودا أم لا. يمكن أن يؤدّي تعديل السلالة الجرثومية بشكل غير عادل الى التحديد المسبق للحالة الوراثية للطفل في المستقبل، أو زيادة تهميش الأفراد Further Marginalize Individuals من ذوي بعض

الإضطرابات الوراثية. وإذا أسيئت معاملتهم، هل يمكن أن يعيد ذلك الحياة لبعض ممارسات اليوجينيكا Eugenics القبيحة، التي لطخت سمعة تاريخ العلوم في القرن الماضي؟

وأخيرا، احتجنا الى التحدّث عن الأطر القانونية للتحكّم في التكنولوجيا الجديدة القوية. على وجه الخصوص، ماذا يجب أن تكون الأدوار، التي ستلعبها الحكومات والمجتمعات العلمية في فحص السلالة الجرثومية وتنقيحها؟ بعض استخدامات التنقيح الجيني للخط الجرثومي، على سبيل المثال، منع طفل من وراثة مرض، يمكن اعتباره مقبولا، بينما يكون الأمر محظورا في ظروف اخرى، مثل تحسين الجينات. يتساءل الكثير من الناس، بما فيهم أنا نفسي، عن مدى أهمية التوصّل الى إجماع دولي، وماذا سيحدث إذا لم نتمكن من ذلك؟

تواصلنا نطلب المساعدة في التعامل مع هذه القضايا المعقدة، مع خبراء من مجموعة واسعة من المجالات. كان من بين المدعوّين ماريا جَيسِن ودانا كارَول، وهما من الروّاد في استخدام انزيمات قطع الحمض النووي لتنقيح الجينات. كما دعونا إيمانويل شارپنييه، المتعاونة معي في تقنية كرِسپَر، وفِنگ چانگ وجورج چَيرچ، وهما إثنين من المبتكرين في تقنيات تنقيح الجينات بجامعة هارفرد. دعونا أيضا فيودور أورنوف، مطورّ أوّل دواء لتعديل الجينات يصل الى المستوى الإكلينيكي، ومعه دانيّل كيفلِس، خبير تاريخ علم تحسين النسل. وجهنا الدعوة الى جون هَرِس، الفيلسوف وداعم التعزيز البشري، وكلّ من مارسي دارنوفِسكي، المديرة التنفيذية لمركز علوم الوراثة والمجتمع، وكاثرِن بليس، خبيرة الأنواع الإجتماعية والجنس. ودعونا كذلك روها بِنيامين، العالمة في الأعراق والصحة والتكنولوجيا الحيوية. ولتمثيل الحكومة والمصالح القانونية، دعونا عضو الكونگرِس الديمقراطي عن ولاية إلينوي، بِل فوستر، ومعه مستشار العلوم للبيت الأبيض جون هولدرِن. دعونا عددا من الخبراء القانونيين، شمل التا چارو وبيلار أوسوريو وباربرا إيفانز وهانك گرَيلي. كما لبى الدعوة ممثلون

عن الصين وفرنسا والمانيا والهند وإسرائيل وجنوب افريقيا وكوريا الجنوبية، ومن دول أخرى حول العالم.

ومثل مؤتمر وادي نابا، هدفت القمة الدولية في واشنطن تنقيح الجينات البشرية والى توسيع الحوار حول تنقيح الخط الجرثومي، وليس وضع نهاية له. في الواقع بحلول نهاية اللقاء، الذي استغرق الأيام الأولى من شهر كانون الأوّل من عام 2015، وجدت أنّ لديّ الكثير من الأسئلة التي ازداد عددها منذ بدانا. ولكن كان لديّ أيضا تقدير أعمق لمنطق الناس على الجانبين المتعارضين في الجدل والنقاش. جادل العديد منهم بشغف دفاعا عن وجهات نظرهم، وساعدني ذلك على صقل تفكيري Refine My Own Thinking حول مسألة تعديل الخط الجرثومي.

سيكون من المستحيل ملاءمة كلّ هذه المحادثات ووجهات النظر في كتاب واحد، ولذلك سأقتصر على التعرض لمنظور واحد فقط، وهو وجهة نظري. سأشرح في الصفحات التالية كيف تغيّرت آرائي نتيجة لهذه المناقشات ونتيجة للبحث والتفكير، اللذين قمت بهما منذ مشاركتي في قمة واشنطن. لقد بذلت اقصى جهدي لفرز الإختلافات المتباينة في القضية والموازنة بين إيجابيات وسلبيات كلّ منها. وبينما لا يمكنني المطالبة بالحصول على جميع الإجابات، قادتني تأملاتي الى بعض الإستنتاجات حول كيفية استخدام كرِسپَر يوما ما لتعديل جينومات البشر، الذين لم يولدوا بعد بأمان وأخلاقية، بحيث يثبت أنّ أكبر مخاطر تنقيح الخط الجرثومي هي كذبة في الواقع. كان عليّ أيضا أن اواجه بعض البرودة والصعوبة حول حقائق السياسة العامة، نواقصها في الوقت الحاضر وطول وقت استمرارها. يجب علينا كمجتمع مدني جعل كرِسپَر أداة للخير، لأنّني اعتقد اعتقادا راسخا أنّه يمكن أن يكون كذلك. آمل أن تساعد هذه الأفكار في تقدّم النقاش حول تعديل السلالة الجرثومية، والمساعدة على تحديد ما إذا كان ممكنا وكيف سنتدخّل في الرحلة التطوّرية لجنسنا البشري.

يكاد يكون من المؤكّد أنّ تنقيح السلالة الجرثومية سيكون آمنا بدرجة كافية في النهاية لاستخدامه في العيادات. أصبحت الجراحة المجهرية على

خلايا البويضات والأجنّة، مثل الإخصاب عن طريق حقن الحيوانات المنوية وإزالة عينة الخزعة Biopsy Sample من أجل التشخيص الجيني قبل الزرع في الرحم PGD، أمرا روتينيّا في عيادات الخصوبة. كما تمّ تحسين توصيل كرِسپَر الى أجنّة الحيوانات وانواع كثيرة من الخلايا البشرية. ربّما تكون العقبة الأكبر هي ضمان دقة كرِسپَر ذاته. ولكن بناء على أحدث الأبحاث وكما يبدو أنّ التحدّي هو جعل نظام تنقيح الجينات *دقيقا* ويكفي لتغيير الجين المستهدف فقط كما هو مقصود تماما، وهذا أمر يمكن انجازه.

ما مدى الدقة، التي يجب أن تكون عليها تقنية كرِسپَر حتى يتمّ استخدامه بأمان في السلالة الجرثومية للإنسان؟ يبدو واضحا أنّنا يجب أن نرفض أيّ إجراء قد يؤدي الى تنقيح الحمض النووي في مواقع غير مقصودة، كما يحدث أحيانا مع كرِسپَر وتقنيات تنقيح الجينات الأخرى. لكنّ الحقيقة هي أنّ حياتنا بأكملها نقضيها في خطر حدوث مثل هذه التغييرات الجينية العشوائية، وتهديداتها أكبر بكثير ممّا يشكّله كرِسپَر.

يتغيّر حمضنا النووي باستمرار متأثرا بالطفرات العشوائية التي تحدث بشكل طبيعي. هذه الطفرات الطبيعية هي المحرّك الأساسي للتطوّر، لكنّها أيضا تأتي معها بإمكانية نشوء الأمراض الجينية الوراثية. في الوقت الذي تقوم فيه خلايانا بتكرار الحمض النووي الخاصّ بها اثناء انقسام الخلية، فإنّه في مكان ما بين 2- 10 طفرات جديدة في الحمض النووي تتسلل الى الجينوم. يحدث ما يقرب من مليون طفرة في جميع انحاء الجسم *في الثانية*. وفي عضو يتكاثر بسرعة مثل ظهارة الأمعاء Intestinal Epithelium، كلّ حرف تقريبا من الجينوم **سيتحوّل** عند مرّة واحدة على الأقل في خلية واحدة على الأقل، بحلول الوقت الذي يبلغ فيه الفرد سنّ الستين. تبدأ عملية الطفرات من اللحظة الأولى للإخصاب، وبينما تستمر البيضة الملقحة أحادية الخلية Single-Cell Zygote في الإنقسام الى خليتين ثم أربع خلايا ثم ثماني خلايا من الجنين النامي، فإنّ الطفرات الجديدة التي اكتسبها هذا الجنين سيتم نسخها بأمانة في جينوم كلّ خلية اثناء نموّ جسم ذلك الجنين. حتى الخلايا الجنسية، التي تخلق الجنين، بيضة

الأمّ والحيوانات المنوية للأب، تدمج طفرات جديدة لم تكن موجودة من قبل في السلالة الجنسية لأصل عائلتي الوالدين. نتيجة لذلك، فإن كلّ واحد منّا يبدأ حياته بخمسين الى مائة طفرة عشوائية "جديدة" Novo في الخلايا الجرثومية التي نرثها من الوالدين.

يكاد يكون من المؤكّد أنّ أيّة طفرات قد تحدثها تقنية كرِسپَر، سواء كانت متعمّدة أم لا، تكون باهتة بالمقارنة مع العاصفة الجينية، التي تحتدم داخل كلّ واحد منّا منذ الولادة حتى الممات. وكما قال أحد الكتّاب، "سيكون التنقيح الجيني بمثابة قطرة في دوامة الإضطراب الطبيعي للجينوم." إذا تمكّن كرِسپَر من القضاء على الطفرة المسببة للمرض بدرجة عالية من اليقين وخطر قليل لإدخال طفرة ثانية خارج الهدف في مكان آخر، فقد تفوق المكاسب المحتملة تلك المخاطر.

الأكثر اطمئنانا، لدينا على الأقلّ ادوات للحماية من هذه التأثيرات الخارجة عن الهدف، ونلجا اليها عندما يتعلق الأمر بتنقيح الخط الجرثومي. إحدى هذه الأدوات، هو التشخيص الوراثي قبل الزرع PGD، الذي يمكن أن يوفر الفرصة لاكتشاف الطفرات النادرة وغير المرغوب فيها عن طريق استخدام كرِسپَر، قبل وضع الجنين النامي في رحم الأمّ. الخيار الآخر، هو أنّه قد يصبح من الممكن في المستقبل تجنّب الطفرات غير المستهدفة تماما عن طريق تعديل خلايا البويضة والحيوانات المنوية البدائية بدلا من الأجنّة الملقحة. على الرغم من أنّ التكنولوجيا لا تزال في مهدها، إلّا أنّ البحث على الفئران أثبت أنّه يمكن زراعة البويضات والحيوانات المنوية في المختبر من الخلايا الجذعية، التي تستخدم لتحديد حالات الحمل. من خلال القضاء على الطفرات المسببة للأمراض باستخدام كرِسپَر والفحص الشامل للطفرات خارج الهدف قبل لحظة الإخصاب، يمكن للعلماء التأكّد من استخدام الخلايا الجنسية، التي تحتوي على الجينوم المطلوب في التكاثر فقط. في حين أنّنا لا نمتلك حتى الآن الوسائل اللازمة لتنفيذ هذا الإجراء على البشر، يبدو من المرجّح أنّ البحث يتقدّم وسيضعها في متناول ايدينا خلال مرحلة العقد التالي.

عندما يتعلق الأمر بتقييم دقة تعديل الخط الجرثومي، هناك *العديد* من القضايا، التي يجب مراعاتها. لكنّ العلم النازف Bleeding-Edge المُخاطِر يشير الى أنّ القليل منها، من المحتمل أن يؤدي الى بعض المشكلات، رغم أنّه قد يكسر الجمود Deal-Breakers. نظرا للسرعة التي أتقن بها العلماء بالفعل تجاربهم على الفئران والقردة، ونظرا لمدى قربنا من التخلص من عقبات التقنية المتبقية، يبدو أنّه لا يمكن إنكار أنّ تنقيح الخط الجرثومي، بشكل أو بآخر، سيصبح موثوقا به لدرجة كافية كي يُطبق على البشر، أو على الأقل سوف لن تكون له مخاطر أكثر من التكاثر الطبيعي.

بالطبع، إذا كنّا سنقترح إجراء تغييرات وراثية في الخط الجرثومي البشري، يجب علينا ألّا نفكّر فقط إن كانت التكنولوجيا قادرة على فعل ذلك بدقة، ولكن أيضا ما إذا كانت تأثيرات التعديلات الدقيقة ستكون هي التي ننويها بالفعل. نحن نعلم أنّ بعض التعديلات الجينية التي يفكّر العلماء باستخدامها سريريّا، لها تأثيرات ثانوية. على سبيل المثال تنقيح جين CCR5 قد يُكسِب الإنسان مناعة أكثر لمقاومة فايروس نقص المناعة الطبيعية HIV، لكنّه يجعل الإنسان أكثر عرضة لفايروس حمّى غرب النيل West Nile، وأنّ تعديل نسختي الطفرتين من جين بِتا گلوبين Beta-Globin Gene لدى الأشخاص، الذين يعانون من فقر الدم المنجلي، سيخلصهم من المرض لكنّه يحرمهم أيضا من حماية الطفرة ضدّ الملاريا. وهذه جميعا بعيدة عن التعديلات الجينية، التي لها تأثيرات إيجابة وسلبية. يشكّ الباحثون الآن في أنّ الأشخاص، الذين يحملون نسخة واحدة من الجين المتحوّر بسبب التليف الكيسي Cystic Fibrosis، الذي يتطلب نسختين، لديهم دفاع متزايد ضدّ مرض السّلّ، وهو مرض معدٍ سبّب ما نسبته حوالي 20% من مجموع الوفيات في أوروپا على مدى 3 قرون، من 1600 لغاية 1900. حتى المتغيّرات الجينية المتورّطة في الأمراض التنكّسيّة العصبية Neurodegenerative Diseases مثل الزهايمر، قد تكون لها منافع لتحسين الوظائف المعرفية وذاكرة العمل لدى الأشخاص وقت يكونون في مرحلة الشباب.

الحقيقة هي أنّ تعديل جين معيّن ينطوي دائما على مخاطر آثار غير متوقعة. ولكن فقط لأنّنا نعرف ما هي الضمانات من الضرر الممكن، لا يعني أنّه يجب أن نتخلى عن تعديل الخط الجرثومي كليًا. وكما كتب جورج چَيرچ، عالم الوراثة الشهير بجامعة هارفرد، "تبدو فكرة، أنّنا بحاجة الى معرفة كاملة بالجينوم البشري بأكمله لإجراء تجارب إكلينيكيّة لتنقيح الجينات القابلة للتوريث، متناقضة مع الواقع الطبّي." أستغرق القضاء على الجدري ما يقارب فترة 4 قرون. وكما أشار الى سبب طول هذه الفترة، أنّنا لم نعرف سوى القليل عن جهاز المناعة البشري. ما هو أكثر من ذلك، لاحظ أنّه في المواقف التي نحاول فيها تصحيح الطفرات الضارة، "كلّ تعديل يغيّر الحمض النووي من نسخة مريضة الى نسخة صحيّة يمكن أن يجري بمشاركة بلايين البشر. هذا اليقين أعلى بكثير ممّا لدينا عن دواء جديد تماما لم يتمّ اختباره من قبل على البشر."

تبدو هذه الملاحظات غير قابلة للجدل. تمّ تطوير عدد لا يُحصى من العلاجات الطبية المُنقذة للحياة قبل أن يفهمها الأطباء فهما كاملا، فلماذا نتطلب من كرِسپَر مستوى أعلى من السلامة؟ وطالما أنّنا نصحح الطفرات الجينية من خلال استعادة الوضع الطبيعي لنسخة الجين، بمعنى أنّنا لا نخترع بعض التحسينات الجديدة كليًا في متوسط الجينوم البشري، فمن المحتمل أن نكون في الجانب الآمن. إذا كانت حياة الشخص معلقة في الميزان، فإنّ المكاسب المحتملة لها، قد تكون انواع الإجراءات المحدودة التي تستحقّ المخاطرة.

إذا تمكّنا من الحكم على تعديل الخط الجرثومي من خلال سلامته وحدها، فسأكون مؤيدة بحذر. لكنّ هذا بعيد كلّ البعد عن المعيار الوحيد الذي يجب مراعاته. إنّ احتمال تعديل الحمض النووي للشخص الذي لم يولد بعد، يجبرنا على مواجهة جميع انواع المشاكل الأخلاقية. وبعضها كما لمّحت من قبل مزعجة بما يكفي لدعوتي الى وقف مؤقت لتنقيح السلالة الجرثومية، حتى نتمكن من فحصها عن كثب.

هل تعني استطاعتنا تعديل السلالة الجرثومية، بأنّه ينبغي علينا فعل ذلك؟ إنّه سؤال طرحته على نفسي مرارا وتكرارا. إذا كان كرِسپَر يستطيع في الواقع مساعدة بعض الآباء والأمّهات على تصوّر طفل خالٍ من الأمراض عندما لا تكون هناك خيارات اخرى موجودة، وإذا كان بالإمكان القيام بذلك بأمان، فهل يجب علينا استخدامه؟

هناك بعض المواقف النادرة، التي قد يتمّ فيها تعديل الخط الجرثومي كطريقة وحيدة لضمان أن يولد الأطفال بدون جينات مرض. على سبيل المثال، في الحالات، التي يعاني فيها كلا الوالدين من نفس الإضطراب الوراثي المتنحي Recessive Genetic Disorder. تشمل هذه حالات مثل التليف الكيسي ومرضى الخلايا المنجلية والمهق Albinism وفقر الدم الفانكوني Fanconi Anemia. من خلال التكاثر الطبيعي، سيكون مصير الأطفال المولودين لهؤلاء الآباء والأمهات نفس مصير الأصابة بتلك الأمراض أيضا. نظرا لوجود الطفرة الجينية المُسبّبة في كلتي النسختين من كروموزومات الوالدين، فلن تكون لدى الطفل أيّة فرصة لتجنب وراثة نسختين متحوّرتين. وهذا هو السيناريو المماثل الذي يقدّم نفسه في جينات الإضطرابات المهيمنة، مثل حالات مرض الهنتنگتُن ومرض الزهايمر المبكر المعروف ومتلازمة مارفَن Marfan Syndrome، حيث تكفي نسخة واحدة من الجين المتحوّر لإحداث المرض، بغضّ النظر عن مصدرها سواء كان من الأب أو الأمّ.

على الرغم من أنّ هذه الأمراض لا يزال من الممكن التعامل معها بالجينات العلاجية المعدّلة في الخلايا الجسدية، فإنّ تعديل الخط الجرثومي يحمي الأطفال من تطوير الأمراض في المقام الأوّل، وبالتالي يمكن أن يحول دون معاناتهم. في مثل هذه السيناريوهات. قد يبدو أن تنقيح الخط الجرثومي مبرّر بالفعل من منظور الحاجة الطبيّة. ولكن كما قلت، هذه حالات نادرة. الحالات الأكثر شيوعا هي التي يكون فيها المرض الوراثي خطرا، ولكن من غير المؤكّد. هل يمكن في مثل هذه الحالات تبرير تعديل الخط الجرثومي أيضا؟ وإذا نظرنا الى كلي النوعين من السيناريوهات

بشكل متوازن، هل سيكون تنقيح الخط الجرثومي جيّدا أم سيئا؟ هل سنخفف من المعاناة أكثر ممّا نتسبّب بها؟

بقى السؤال، "هل من الخطأ أو الصواب الإقدام على ذلك"، مستحوذا على فكر العلماء والناس العاديين على حدّ سواء. ربّما ليس من المستغرب، أنّ أمريكا تواجه صعوبة في الإتفاق على إجابة. وجد استطلاع أجرته مؤسسة Pew Research عام 2016 أنّ 50% من البالغين في الولايات المتحدة يعارضون فكرة تقليل مخاطر الإصابة بالأمراض الوراثية باستخدام تعديل الخط الجرثومي، مقارنة بنسبة 48% لصالح مثل هذا التعديل. ولكن حين يتعلق الأمر باجراء تحسينات غير أساسية على جينوم الطفل، يبدو أنّنا أكثر توحّدا الى حدّ كبير في معارضة ذلك، إذ بلغت نسبة التأييد 15% فقط بين البالغين المشاركين في الإستطلاع. هناك اعتبارات مختلفة وراء هذه النسب من الردود.

من الواضح أنّ الدّين هو البوصلة الأخلاقية، التي يستخدمها الناس عند مواجهة أسئلة صعبة مثل هذه، على الرغم من أنّ وجهات النظر يمكن أن تتنوّع على نطاق واسع. حين يتعلق الأمر بالتجربة على الأجنّة البشرية، فإنّ العديد من المجتمعات المسيحية تعارض ذلك، لأنّها تعتبر الجنين شخصا منذ لحظة الحمل، في حين أنّ التقاليد اليهودية والإسلامية أكثر قبولا، لأنّهم لا يعتبرون الأجنة التي تمّ تكوينها في المختبر أشخاصا. وبينما ترى بعض الأديان أيّة تدخّلات في الخط الجرثومي "غصبا" لدور الله في وجود البشرية، يرحّب آخرون بمشاركة الإنسان في اعمال الطبيعة ما دامت الأهداف جيدة، مثل تحسين الصحة والخصوبة.

هناك دليل أخلاقي آخر وهو داخلي بحت، وهو ردّ الفعل الحشوي غير المستقرّ The Visceral, Knee-Jerk Reaction ضدّ فكرة استخدام كرِسپَر لتعديل طفل المستقبل بشكل دائم الجينات. بالنسبة لكثير من الناس، تبدو الفكرة بحدّ ذاتهاغير طبيعية وبطريقة ما خطأ. حين بدأت التفكير في تعديل السلالة الجرثومية البشرية لأوّل مرّة، كنت واحدة من هؤلاء الناس. يتكاثر البشر منذ آلاف السنين بمساعدة طفرات الحمض

النووي التي تظهر بشكل طبيعي فقط. ولكي نبدأ في توجيه هذه العملية بعقلانية، على غرار الطريقة التي استخدمها علماء الأحياء النباتية لتعديل محصول الذرة وراثيا، بدا ذلك للوهلة الأولى منحرفا تقريبا. وكما قال مدير المعاهد الوطنية للصحة، فرانسِس كولِنز، "لقد كان التطور يعمل على تحسين الجينوم البشري لمدة 3.85 مليار سنة. هل نحن نعتقد أنّ مجموعة صغيرة من مصلحي الجينوم البشري، يمكن أن يفعلوا ما هو افضل دون كلّ انواع العواقب غير المقصودة؟"

بينما أشارك الشعور العام بعدم الإرتياح من فكرة سيطرة البشر على تطوّرهم، لن أذهب بعيدا لأقول إنّ الطبيعة بطريقة أو بأخرى قد صقلت تركيبتنا الجينية. وبشكل ملحوظ لم يُحسّن التطوّر الجينوم البشري في العصر الحالي، عندما تغيّرت الأطعمة الحديثة وظهرت أجهزة الكومپيوتر ووسائل النقل عالية السرعة والطريقة، التي نعيش فيها تماما. وإذا نظرنا في مسار التطوّر، الذي أدّى الى هذه اللحظة، سنرى أنّه كذلك متناثر بالنسبة للكائنات الحية، التي بالتأكيد لم تستفِد من فوضى الطفرات التي تدعم التطوّر. اتضح أنّ الطبيعة ليست إلّا مهندسة للعبث Less an Engineer than a Tinkerer ومهملة الى حدّ ما في ذلك. يمكن أن يبدو إهمالها مثل القسوة الصريحة على أولئك الأشخاص، الذين لم يحالفهم الحظ بما يكفي فورثوا جينات الطفرات، التي تبيّن أنّها دون المستوى الأمثل.

وبالمثل، فإنّ الحجّة القائلة بأنّ تنقيح السلالة الجرثومية وتعديلها أمر غير طبيعي الى حدّ ما، لا تحمل الكثير من الوزن في اعتقادي بعد الآن. عندما يتعلق الأمر بشؤون الإنسان، خاصّة في عالم الطبّ، الخط الفاصل هو بين الطبيعة وطمس غير الطبيعي لدرجة الإختفاء. لن نقول إنّ الشعاب المرجانية غير طبيعية، لكنّنا قد نستخدم مصطلح المدن الكبرى مثل طوكيو. هل هذا لأنّ أحدهما صنعه بشر والآخر ليس كذلك؟ في رأيي، أنّ التمييز بين الطبيعي وغير الطبيعي هو تمييز خاطئ، وإذا كان هذا يمنعنا من تخفيف المعاناة البشرية، فهو أيضا تمييز خطير.

لقد أتيح لي لحدّ الآن العديد من الفرص للقاء اشخاص اصيبوا بأمراض وراثية، بأنفسهم أو في عائلاتهم وسمعت قصصا مؤثرة بعمق. أخذتني إمرأة جانبا في مؤتمر بعد جلسة ناقشت فيها تقنية كرِسپَر، كي تروي لي قصتها الشخصية. عانت اختها من مرض نادر مدمّر وراثي أثّر على صحتها الجسدية والعقلية وسبّب معاناة هائلة لها ولجميع افراد أسرتها. قالت، "إذا كان بإمكاني استخدام تنقيح الخط الجرثومي لإزالة هذه الطفرة من البشر بحيث لا شخص آخر يعاني كما عانت أختي، كنت سأفعل ذلك بنبضة قلب In a heartbeat!" قالت ذلك والدموع تنهمر من عينيها. في مناسبة أخرى جاء رجل لزيارتي وأنا في بِركلي، وأوضح أنّه وجد أنّ والده و3 من شقيقاته قد ماتوا جميعا بداء هنتِنكتُن، وكانت نتيجة اختبارهم إيجابية. أراد أن يفعل أيّ شيء في وسعهِ لدفع البحث نحو علاج أفضل أو الوقاية من هذا المرض الرهيب. لم تكن لديّ الشجاعة أن أسأله إن كان هو يحمل ايضا ذلك الجين المتحوّر. إذا كان الأمر كذلك، فيمكن أن نتوقع أنّه سيفقد قدرته على الحركة والكلام لفترة قبل أن يطوي الموت المبكّر صفحة حياته. هذا واقع رهيب لا يمكن لأيّ بشر رؤيته يُفرض على احبائهم، ناهيك من حصول ذلك لهم بالذات.

تؤكّد قصص مثل هذه التكلفة البشرية الفادحة للأمراض الوراثية، والتردّد في مواجهتها. إذا كانت لدينا أدوات يمكن للمرء أن يساعد اليوم الأطباء لتصحيح الطفرات بأمان وفعّالية، سواء كانت سابقة للحمل أو بعده مباشرة، فيبدو أنّه سيكون لدينا ما يبرّر استخدامنا لتلك الأدوات.

لا تحضى مثل هذه الآراء بتأييد الجميع، وليس من النادر سماع ناس يتحدثون عن جينوماتنا، كما لو كانت جزء ثمينا من تطور الميراث، وأنّها شيء يجب الإعتزاز به والمحافظة عليه. على سبيل المثال الإعلان العالمي بشأن المجين البشري وحقوق الإنسان The Human Genome and Human Rights، الذي أعتُمِد عام 1997 من قبل مؤسسة التربية والعلوم والثقافة UNESCO التابعة لمنظمة الأمم المتحدة، بأنّ "الجينوم البشري يكمن وراء الوحدة الأساسية لجميع افراد الأسرة البشرية، فضلا عن

الإعتراف بكرامتهم المتأصلة وتنوّعهم، بالمعنى الرمزي. إنّه تراث الإنسانية". في ضوء التطوّرات الأخيرة في تنقيح الجينات، جادلت اليونسكو كذلك، بأنّه في حين أنّ تقنيات كرِسپَريجب استخدامها للوقاية من الأمراض، التي تهدّد الحياة أو علاجها، فإنّ تنفيذها بطريقة من شأنها أن تؤثر على أحفاد المستقبل، من شأنه أن "يُهدّد الكرامة المتأصّلة وبالتالي المتساوية لجميع البشر وتجديد مسألة تحسين النسل، والتنكّر في هيئة تحقيق الرغبة في حياة أفضل". أشار بعض علماء الأخلاقيات البايولوجية الى مخاوف مماثلة بأنّ تعديل الخط الجرثومي يغيّر طبيعة ما يعنيه أن تكون إنسانا، وأنّ تعديل مجموعة الجينات البشرية سيغير بشكل ضارّ الإنسانية بأجمعها.

تستحقّ الإعتراضات الفلسفية مثل هذه التأمّل. ولكن حين أفكّر في الألم الذي تسببه الأمراض الوراثية للافراد وعوائلهم، فإنّ الرهانات تصبح ببساطة عالية جدّا، بحيث لا تستبعد في النهاية إمكانية استخدام تنقيح الخط الجرثومي.

هناك قضيتان أخلاقيتان لاتزالان تزعجاني في مسألة تنحية الصواب أو الخطأ المتأصلة في تنقيح ملف الخط الجرثومي Germline،. نوقشت كلتاهما في القمة الدولية حول التعديل الجيني، ولم يكن هناك حلّ. الأولى تتعلق فيما إذا كان أيّ شخص سيكون قادرا على التحكّم بكيفية استخدام تعديل الخط الجرثومي بمجرّد أن يبدأ الأطباء في استخدامه لإنقاذ حياة الناس. وتتعلق القضية الأخرى بمسائل العدالة الإجتماعية وكيف سيؤثر كرِسپَر على المجتمع.

أوّلا، إذا وافقنا على استخدام كرِسپَر في السلالة الجرثومية للقضاء على امراض الجينات، علينا أن نعترف بأنّه يمكن استخدام نفس التقنية في تكوين التعزيزات الجينية، ونعني بهذا التغييرات التي يتمّ فيها التعامل مع الحمض النووي، ليس لتصحيح متغيّر جيني ضار، ولكن لتوفير نوع من الميزات الجينية.

بطبيعة الحال، هناك حدّ للتحسينات التي تكون ممكنة من خلال محاولات آمنة. العديد من انواع التحسينات التي تتبادر الى الذهن أمور مثل الذكاء العالي والقدرة الموسيقية الفائقة والبراعة في الرياضيات والقامة الطويلة والمهارة الرياضية والجمال المذهِل، وهذه طبعا ليست لها أسباب وراثية واضحة. هذا لا يعني أنّها غير قابلة للتوريث، وقد يؤدي تعقيد هذه السمات الى وضعها بعيدا عن متناول أداة مثل كرِسپَر.

لكنّ الكثير من التحسينات الجينيّة الأخرى تنتج عن طفرات بسيطة يمكن إعادة تكوينها باستخدام تقنية كرِسپَر. على سبيل المثال، الطفرات في جين EPOR، الذي يستجيب لهرمون إرثروپوتين Hormone Erythropoietin. وهو عقار المنشطات الشهير الذي استخدمه لانس آرمسترونگ وعدد لا يُحصى من الرياضيين الآخرين، ويمنح مستويات إستثنائية من التحمّل. الطفرات في الجين LRP5 تمنح الأفراد عظاما شديدة القوة، والطفرات في جين MSTN، وهو نفس جين Myostatin، الذي تمّ تعديله لانشاء الخنازير والكلاب فائقة العضلات، تؤدي الى عضلات أكثر رشاقة. الكتلة العضلية الأكبر ترتبط بطفرة في جين يُسمّى ABCC11، مع انخفاض مستويات انتاج رائحة الأبط. الغريب أنّ شمع الأذن الذي ينتجه الفرد والطفرة في جين يُسمّى DEC2 مرتبطان بمتطلبات أقلّ من النوم اليومي.

من المفارقات أنّ السماح بتعديل الخط الجرثومي في الحالات التي يُمنع فيها المرض، قد تكون الخطوة الأولى نحو منحدر زلق، وهذا تعبير غير طبّي بشكل صارخ. هذا لأنّه لكلّ مثال مباشر على التحسين الجيني غير الطبّي، هناك مثال آخر أكثر غموضا.

أحد الأمثلة الحدّية لتنقيح السلالة الوراثية يتضمّن الجين PCSK9، الذي يُنتج پروتينا ينظم مستوى كولِسترول الپروتين الدهني منخفض الكثافة (الكولِسترول الضّار)، ممّا يجعل الجين أكثر الأهداف الصيدلانية الواعدة للوقاية من مرض القلب، وهو السبب الرئيسي للوفاة في جميع انحاء العالم. يمكن برمجة كرِسپَر لتعديل هذا الجين وانقاذ الأشخاص، الذين لم

يولدوا بعد من ارتفاع الكولِسترول. هل هذا مؤهل كتنقيح علاجي للخط الجرثومي أو تحسين في تنقيح الجينات؟ في النهاية، سيكون الهدف المنشود هو منع المرض، لكنّه من شأنه أيضا أن يمنح الطفل ميزة وراثية لا يمتلكها معظم المواليد الآخرين.

الكثير من التطبيقات المحتملة الأخرى لتنقيح الخط الجرثومي تطمس الفرق بين العلاج والتعزيز. يمكن تنقيح CCR5 باستخدام CRISPR لمنح مقاومة مدى الحياة ضد فايروس نقص المناعة الطبيعية HIV. كما أنّ تنقيح جين APOE يمكن أن يخفّض خطر إصابة الفرد بمرض الزهايمر. وايضا تنقيح الحمض النووي المتغيّر في IFIH1 وSLC30A8، يمكن أن يقلل من خطر تطوّر مرض السكّري لدى الأفراد من النوع 1 والنوع 2. التغيّرات في جين GHR يمكن أن تقلل من خطر اصابة الفرد بالسرطان. إنّ الأساسي في كافة هذه الحالات، هو أن تنقذ فردا من المرض. لكنّ العلماء سينجزونه من خلال توفير الحماية الجوهرية الأعلى وما بعد المتوسط للوقف الجيني للشخص العادي The Average Person’s Genetic Endowment.

يقودني هذا الى شاغلي الأخر. تماما كما يصعب معرفة رسم الخط الفاصل عندما يتعلق الأمر بتعديل الأجنة، فمن الصعب رؤية كيف نفعل ذلك بشكل منصف. أية بطريقة تحسّن صحة البشر جميعا في جميع المجالات، وليس فقط في مجموعة معينة؟ ليس من المبالغة التفكير في أنّ العائلات الثرية ستستفيد من تنقيح الخط الجرثومي أكثر من غيرها، على الأقلّ في البداية. بلغت قيمة العلاجات الأخيرة للجينات في السوق مليون دولارا. ومن المحتمل أن تكون علاجات التعديل الجيني الأولى The First Gene-Editing Therapies لا تختلف عن ذلك.

بالطبع، لا ينبغي رفض التقنيات الجديدة لمجرّد أنّها باهضة الثمن. لا نحتاج الى تفكير أكثر عندما نتذكّر البحث عن اجهزة الكومبيوتر الشخصية والهواتف المحمولة وتسلسل الحمض النووي المباشر للمستهلك، لمعرفة كيف أن تكاليف التقنيات الجديدة بشكل عام تتضاءل بمرور الوقت مع التحسينات، التي تدخل على صناعتها، ممّا يسهّل زيادة انتاجها ووصولها

لذوي الدخل المحدود. وعلاوة على ذلك، هناك ايضا فرصة لتعديل الخط الجرثومي، مثل العلاجات الأخرى التي يغطيها التأمين الصحي في يوم من الأيام. هذا بالتأكيد يبدو وكأنّه فقط احتمال بعيد في الولايات المتحدة، منذ الإجراءات الإنجابية الحالية مثل التلقيح الإصطناعي والتشخيص الوراثي قبل الزرع. وهي اجراءات تكلف بشكل روتيني عشرات الآلاف من الدولارات، ونادرا ما يُغطيها التأمين الصحي. ولكن في دول مثل فرنسا وإسرائيل والسويد، وهي دول تغطّي خططها الصحية الوطنية الإنجاب المدعوم، فمن الممكن أن تحفّز الإقتصاديات البسيطة الحكومات على إتاحة تعديل الجينات للمرضى، الذين يحتاجون لمثل هذا التعديل. وبعد كلّ شيء، توفير العلاج مدى الحياة لشخص ما بتعديل الجينات، يمكن أن يكون المرض أغلى بكثير من التدخل الوقائي في الجنين باستخدام عمليتي التنقيح والتعديل. الجيني.

ولكن حتى في البلدان ذات الرعاية الصحية الشاملة، يحيث يمكن أن يستفيد الأشخاص من جميع الفئات من تعديل الخط الجرثومي، هناك خطر أنّه قد يؤدّي الى ظهور تفاوتات وراثية غير مرئية لحدّ الآن، ممّا يخلق "فجوة جينية" Gene Gap جديدة من شأنها أن تتّسع بمرور الوقت. الأثرياء فقط سيكونون قادرين على تحمّل كلفة الإجراءات في كثير من الأحيان. وبما أنّ أيّة تعديلات وراثية مفيدة يتمُ اجراؤها على الجنين، سيتم نقلها الى نسله في المستقبل، فإنّ الروابط بين الطبقة وعلم الوراثة ستنمو حتما من جيل لآخر، مهما كانت صغيرة، وتحدث تباينا أشدّ. وعلينا الأخذ بنظر الإعتبار التأثير، الذي يمكن أن يحدثه هذا في النسيج الإجتماعي والإقتصادي للمجتمع. إذا كنّا نعتقد أنّ عالمنا غير متكافئ الآن ومقسّم على اساس اجتماعي واقتصادي، يمكننا أن نتخيله بإضافة بُعد ثالث اليهما، وهو الأساس الجيني. تخيل مستقبلا يعيش فيه الأشخاص الأثرياء بصحة افضل ويعمّرون لفترة اطول بفضل مجموعتهم الجينية المتميّزة. هل الأمر من وحي الخيال العلمي؟ إذا اصبح تنقيح السلالة الجرثومية أمرا روتينيا، فهذا خيال يمكن أن يصبح حقيقة واقعية.

قد يؤدي تنقيح الخط الجرثومي الى تشويه البيانات المالية لمجتمعاتنا عن غير قصد، ويضيف الشفرة الجينية الى عوامل عدم المساواة، وسيخلق هذا نوعا جديدا من غياب العدالة والظلم. كما أشار دعاة حقوق المعاقين الى استخدام تنقيح البيانات وتعديلها "لإصلاح" عاهات مثل الصمم أو السمنة، ويمكن أن يؤدي الى مجتمع أقلّ شمولا يضغط على الجميع أن يكونوا متشابهين، وربّما حتى يُشجّع على المزيد من التمييز ضدّ الأشخاص ذوي القدرات المختلفة، بدلا من الإحتفال باختلافاتنا الطبيعية. وبعد كلّ شيء، ليس الجينوم البشري مجرّد برنامج به اخطاء يجب علينا التخلص منها بشكل قاطع. التنوع هو جزء ممّا يجعل جنسنا البشري فريدا ومجتمعنا قويّا جدّا. في حين أنّ بعض الطفرات الجينية المسببة للأمراض تنتج پروتينات معابة وغير طبيعية على المستوى البايوكيميائي، فإنّ الأفراد الحاملين للمرض ليسوا غير طبيعيين. واذا كان الأمر كذلك فعلى الفرد أن يعيش حياة سعيدة تماما ولا يشعر بحاجة الى إصلاح جيناته.

هذا الخوف من أنّ التعديل الجيني سيؤدّي الى تفاقم التحيّزات الموجودة ضدّ الأشخاص، الذين يقعون خارج نطاق معيّن من المعايير الجينية، وهنا يكمن ما وراء الإرتباط الذي اقامه العديد من الكتّاب بين تنقيح السلالة الجرثومية وعلم تحسين النسل. هذا المفهوم معروف اليوم بامتياز شعبي إشارة الى المانيا النازية، حيث جرى السعي لاتقان الجنس البشري وبلغ ذروته الرهيبة من خلال التعقيم القسري Forced Sterilization لمئات الآلاف من البشر وإبادة واسعة النطاق لملايين من اليهود والمثليين والمصابين بامراض عقلية والغجر، وغيرهم ممّن اعتبروا غير جديرين بالحياة. للأسف، كانت ممارسات تحسين النسل المماثلة شائعة بالفعل في الولايات المتحدة قبل وقت طويل من وصول هتلر الى السلطة، واستمرّ التعقيم الإجباري في ولايات عديدة حتى خلال حقبة سبعينات القرن الماضي. نظرا للأسى في تاريخ البشر عندما يتعلق الأمر بالبرامج التي تهدف الى تحسين جينات الأنواع، فربّما ليس من المستغرب أن يكون كرِسپَر قادرا على منح الأفراد جينات أكثر صحة، ممّا يكسبها مقارنات مع تلك الفصول الحزينة في ماضينا.

ولكن في حين أنّه من المؤكّد أنّ مساواة التعديل الجيني أمر مثير للإنتباه مع هذه السوابق القائمة، فإنّ المقارنة لا تصمد أمام التدقيق. من الناحية الفنيّة، فإنّ استخدام كرِسپَر في الأجنّة لمكافحة الأمراض، التي تصيب الإنسان، قد تكون ممارسة لتحسين النسل. تنسحب الفكرة ايضا على التشخيص الجيني قبل الزرع وتكنولوجيا الموجات فوق الصوتية Ultrasound Technology وفيتامينات ما قبل الولادة وحتى امتناع الأمّهات عن شرب الكحول خلال فترة الحمل. وبسبب تحسين النسل، كما كان تعريفه في الأصل ويعني "المولود"، فإنّ الأمر يمكن أن ينطبق على أيّ اجراء يهدف الى ولادة طفل سليم. يعكس تفسيرنا الحالي الأكثر مرونة للمصطلح، خروجا على المعتقدات والممارسات التي ظهرت في أواخر القرن التاسع عشر والنصف الأوّل من القرن العشرين، التي كانت تهدف الى تحسين الصفات الوراثية لجميع السكان من خلال تشجيع التكاثر بين الأشخاص ذوي الخصائص المرغوبة وتثبيط أو منع تكاثر الأشخاص، الذين كانوا يُعتبرون غير مرغوب فيهم.

إنّ تحسين النسل Eugenics، كما يتذكره معظم الناس اليوم، كان بالتأكيد أمرا مستهجنا Reprehensible، لكنّ الإحتمالات ضئية جدّا بأنّنا سنرى أيّ شيء مشابه يحدث مع تنقيح الجينات. ببساطة، لن تبدأ الحكومات في إجبار الآباء والأمّهات على تعديل جينات اطفالهم. في الواقع، إنّ الإجراء لا يزال غير قانونيّ في العديد من الأماكن. ما لم نتحدّث عمّا يتعلق بالحكومات القسرية، التي تتحكّم في الحرية الإنجابية لمواطنيها، فإنّ تعديل الخط الجرثومي سيظل قرارا خاصا بالأفراد يتخذه الآباء والأمّهات من أجل اطفالهم، وليس قرارا للبيروقراطيين للتحكّم بالسكان بشكل عام.

إنّ آرائي حول أخلاقيات تنقيح السلالة الجرثومية تتطوّر بمرور الوقت مع التقدّم العلمي في البحوث. ولكن كما هو جار، أجد نفسي أعود مرارا وتكرارا الى مسألة الإختيار. قبل كلّ شيء، يجب أن نحترم حرية الناس في اختيار مصير اطفالهم الجيني والسعي من أجل حياة أكثر صحّة وسعادة. إذا أعطيَ الناس هذه الحرية في الإختيار، فسوف يفعلون ما يفكّرون به

شخصيّا بشكل صحيح. وكما ذكر چالز سابين، أحد ضحايا مرض الهنتِنگتُن، "أيّ شخص عليه مواجهة الحقيقة. لن تكون هذه الأمراض عقبة كبيرة في التفكير أو أنّ هناك قضية أخلاقية، على الإطلاق." من نحن لنقول له خلاف ذلك؟

لا أعتقد أنّ هناك دفاعا اخلاقيا لمنع تعديل الخط الجرثومي تماما، كما لا اعتقد أنهّ يمكننا بشكل مبرّر منع الآباء والأمّهات من استخدام كرِسپَر لتحسن فرص اطفالهم في الصحة الوراثية السليمة، طالما أنّ الطرق آمنة ويتمّ تقديمها بشكل متكافئ. كما لا أرى كيف يمكننا السماح بتعديل السلالة الجرثومية ما لم نبذل جهدا واعيا لدعم اختيار الوالدين للتكاثر بالطريقة القديمة، وما لم نضاعف التزامنا ببناء مجتمع يتمّ فيه احترام جميع البشر ومعاملتهم بالتساوي، بغض النظر عن تركيبتهم الجينية. إذا استطعنا فعل هذه الأشياء، حيث يمكننا السير في الخطّ الضيق بين حظر كرِسپَر على حساب صحة بعض الإفراد والإفراط في استخدامه وتقويض قيم المجتمع، سنكون قادرين على استخدام هذه التكنولوجيا الجديدة بطريقة جيّدة لا لبس فيها.

كيف نضمن حدوث ذلك؟ إنّ بدء محادثات حول الأخلاق والسلامة شيء، والتوصّل الى إتفاق شيء آخر تماما. المضي قدما والتصرّف فعليا استنادا الى قرار نحصل عليه حتى وإن كان ذلك ممكنا، قد يبدو الأمر احتمالا بعيدا جدّا بحيث لا يستحقّ الحديث عنه. ولكن إذا لم نبدأ التخطيط لإرشادات دولية منسّقة الآن، فقد لا نحظى بفرصة ثانية.

ليس هناك شكّ في أنّ للحكومات دورا تلعبه في الإشراف على الأساليب، التي تغيّر السلالة البشرية وتنظيمها. ولكن هناك الكثير من العمل، الذي يتعيّن القيام به هنا، في ضوء اللوائح الحكومية الحالية بشأن الموضوع المتغيّر، الذي غالبا ما يفتقر الى المبررات. على سبيل المثال، في قائمة طويلة من البلدان، التي تشمل كندا وفرنسا والمانيا والبرازيل واستراليا، تكون التدخّلات السريرية في السلالة الجرثومية البشرية محظورة صراحة، مع عقوبات جنائية تتراوح بين الغرامات وفترات سجن

طويلة. في بلدان أخرى، مثل الصين والهند واليابان، هذه التدخلات محظورة، ولكن مع مبادئ توجيهية وليست تشريعية، وبالتالي أقلّ وجوبا في التنفيذ. في الولايات المتحدة، يمكن النظر في السياسة الحالية التقييديّة، حيث لا يوجد حظر تامّ، لكنّ الوكالات الحكومية تتطلب الموافقة قبل الشروع في الإستخدام السريري لتنقيح الجينات في السلالة الجرثومية. بمعنى أنّ التجارب السريرية ستحتاج الحصول على الموافقة التنظيمية من قبل منظمة الغذاء والدواء FDA. من المثير للإهتمام أن نلاحظ مع ذلك، العديد من الأشياء الأخرى من تقنيات الإنجاب المساعدة؛ التشخيص الجيني قبل الزرع، حقن الحيوانات المنوية داخل الهيولي Intracytoplasmic Sperm Injection وحتى اجراء الإخصاب داخل المختبر نفسه. لم تخضع هذه أبدا الى تجارب إكلينيكية رسمية أو مراجعة من إدارة الغذاء والدواء المذكورة.

حتى اللوائح المتعلقة بالبحث في تعديل السلالة الجرثومية البشرية فهي تشمل أقلّ القواعد اتساقا، وهي التي تحكم تكوين البشر الجدد من الأجنة المعدّلة. في الصين، حيث كانت التجارب الأولى باستخدام تقنية كرِسپَر على الأجنة، قد يستمرّ هذا النوع من البحث تحت الإشراف المناسب من قبل مجالس المراجعة المؤسسية Institutional Review Boards. نفس البحث غير مقيّد تقنيا من قبل الحكومة الفدرالية الأمريكية (على الرغم من أن بعض الدول تحظره)، ولكن تمّ إقرار مشروع قانون في الولايات المتحدة في عام 1996، وفيه تعديل دِكي وَيكر، الذي يمنع الحكومة من تمويل أيّ بحث من شأنه أن يكوّن أو يدمّر الأجنة البشرية. وهو تقييد يمكن تطبيقه بوضوح على التجارب باستخدام تقنية كرِسپَر. وللعلم، لا توجد قوانين في الولايات المتحدة تحظر الأبحاث المموّلة من قبل القطاع الخاص في هذا المجال. كما يُسمح ببحوث تنقيح الخط الجرثومي، وهي جارية بالفعل، في المملكة المتحدة، لكنّها تتطلب موافقة منظمة تُعرف باسم **هيئة الإخصاب البشري وعلم الأجنة**. أخيرا، تقيّد بعض الحكومات أيّ بحث يتعلق بالأجنة البشرية أو تكون القوانين غامضة تترك قدرا كبيرا من عدم اليقين بشأن التمييز بين التطبيقات السريرية والبحثية.

تجعل اللغة الغامضة، التي غالبا ما تُصاغ بها السياسات الحكومية تجاه تعديل السلالة الجرثومية، مسألة التنظيم قضية تحدّ، بوجه خاصّ. على سبيل المثال، تحظر وثيقة تمّ تبنّيها مؤخرا لتنظيم التجارب السريرية في الإتحاد الأوروپي، "التجارب السريرية للعلاج الجيني... ممّا يؤدي الى تعديلات على الهوية الجينية للسلالة الجرثومية للفرد." كيف يتمّ تعريف "الهوية الجينية" فغير واضح. ومع ذلك، وكما هو الحال مع السؤال حول ما إذا كان "العلاج الجيني" يشمل تنقيح الجينات باستخدام كرِسپَر، في فرنسا، الأعمال التي "تقوّض سلامة الجنس البشري" محظورة، كما هو الحال مع أيّة "ممارسة تحسين النسل لتهدف الى تنظيم اختيار الأشخاص." ومع ذلك فإنّ التشخيص الجيني قبل الزرع، إجراء يقع ضمن التعريف الحرفي لتحسين النسل، ويتمّ توفيره في العيادات الفرنسية. لذلك هذا غامض جدّا ليكون مفيدا في المكسيك. على النقيض منه، تلك اللوائح القائمة، التي يتم من خلالها قياس اغراض التلاعب الجيني البشري، وهل الأهداف بخلاف "القضاء على الأمراض أو العيوب الخطيرة أو الحدّ منها" ممنوعة؟ ولكن مَن يقرر ما يًشكّل مرضا خطيرا أو خللا؟ الحكومة؟ الأطباء؟ الوالدان؟

الكونگرِس الأمريكي حتى الآن غير راغب أو غير قادر حتى على النظر في الإلتماسات لاستخدام كرِسپَر سريريّا في الأجنة البشرية. ومن الناحية التشريعية، هذا بمثابة دفن قادتنا المُنتخَبين لرؤوسهم في الرمال. في عام 2015، تضمّن مشروع قانون مجلسي النواب والشيوخ الأمريكيين منع إدارة الغذاء والدواء تخصيص أموال الكونگرِس لمراجعة أيّ تطبيق لعقار أو منتج بايولوجي "يتمّ فيه إنشاء أو تعديل جنين بشري عمدا ليشمل تعديل عنصر جيني موروث." بعبارة أخرى، أنّ اعضاء الكونگرِس، وعلى نحو فعّال، حظروا استخدام كرِسپَر في الأجنّة. لكنّهم فعلوا ذلك عن طريق إدارة الغذاء والدواء، وكانوا الأيدي الخفية وراء ظهرها، بدلا من سنّ تشريعات فعلية. ومن سخريّة القدر، تطوّرت هذه الستراتيجية الملتوية لتعطي نتائج عكسيّة تماما، حيث أنّه في إطار العملية التنظيمية الحالية، تتمّ الموافقة تلقائيا على طلبات التحقيق في الأدوية الجديدة في غضون 30 يوما، ما لم ترفضها إدارة الغذاء والدواء بشكل صريح. كان الحلّ البديل لهذه المشكلة إضافة

اللحظة الأخيرة في عام 2016، التي وجّهت الوكالة للتعامل مع مثل هذه الطلبات كما لو أنّها لم تستلمها من قبل.

يبدو أنّ رفض حتى مراجعة الإبحاث حول تعديل الخط الجرثومي أمر نادر مثل أفضل طريقة لتنظيم الممارسة. ببساطة، إنّ حظر البحث أو الإستخدامات السريرية لتعديل الخط الجرثومي، ليست هي الطريقة المثلى أيضا. كما أشار كتّاب آخرون، فإنّ أيّة محظورات على تنقيح جين السلالة الجرثومية سوف يجعل الولايات المتحدة تتنازل بشكل فعّال عن القيادة في هذا المجال لدول أخرى. وهو أمر يمكن القول إنّ الأمريكيين يقومون به بالفعل بوجود الحظر الحالي على التمويل الفَدرالي لتنقيح الخط الجرثومي.

هناك أيضا خطر يتمثّل في السياسات التقييديّة المفرطة في بعض البلدان لتشجيع ما يمكن أن يُسمّى السياحة لأغراض كرِسپَر. يمكن للمرضى، الذين يعانون من اعراض حالات تتوفر وسائل علاجها قانونيا في بعض البلدان أن يسافروا اليها، حيث تكون اللوائح القضائية أكثر تسامحا أو غير موجودة إطلاقا. لقد أنفق السياح الطبّيون Medical Tourists بالفعل ملايين الدولارات لتلقي علاجات الخلايا الجذعية غير المنظمة دوليّا والعلاجات الجينية لزيادة كتلة العضلات وإطالة مدى العمر الإفتراضي للبشر في الخارج. الحلّ لهذه الخطورة، التي قد تصل حدّ الممارسات غير الأخلاقية، أنّه ليس من حقّ الدول ذات السيادة أن تسمح بذلك. ببساطة، هذه طرق محفوفة بالمخاطر وغير مثبتة بالتجارب ويجري القيام بها على تراب تلك الدول. وفي نفس الوقت، ينبغي عدم فرض قيود مفرطة على البحوث، لأنّ مثل هذه القيود قد تقود العلماء الى فعل ذلك بالضبط ومواصلة تجاربهم خلف الأبواب المغلقة. يمكن القول إنّها واحدة من أسوأ النتائج الممكنة. بدلا من ذلك، تحتاج الدول الى الحفاظ على تنظيم بيئات مضيافة بما يكفي للسماح بالبحوث والتطبيقات السريرية، وتكون في ذات الوقت صارمة بما يكفي لمنع أسوأ التجاوزات..

الأمر متروك للباحثين والمشرّعين على حدّ سواء، لإيجاد التوازن السليم بين التنظيم والحرية. يجب أن يعمل الخبراء العلميون على انشاء

مجموعة ملفات A Set of Standardized, Agreed-Upon Guidelines حول المبادئ التوجيهية الموحدة والمتفق عليها والتي تحدّد أكثر الطرق أمانا لتوصيل كرِسپَر وتعطي الأولوية في البحث للجينات المسببة للأمراض، ووضع معايير مراقبة الجودة لتقييم تدخّلات تنقيح الجينات. أمّا المسؤولون الحكوميّون، خاصة في الولايات المتحدة، فبحاجة الى القيام بدور أكثر نشاطا ممّا قاموا به حتى الآن، والسعي وراء تشريعات قويّة مع التماس آراء ناخبيهم وتشجيعهم للمشاركة العامة، مثلما حاولت أنا وزملائي القيام به في قمة 2015 في العاصمة واشنطن. ومن غير الواقعي الإعتقاد بوجود إرادة على الإتفاق بالإجماع دائما على ما إذا كان سيتمّ استخدام تنقيح الخط الجرثومي وكيفية استخدامه. ولكن يجب على الحكومات مع ذلك بذل قصارى جهدها لإقرار القوانين التي تسخّر إمكاناتها وتمثّل إرادة الشعب في نفس الوقت.

وحتى مع هذه الجهود، فمن غير المرجّح أن نرى أيّ شيء قريب من استجابة دولية متماسكة للتحدّيات التي تطرحها تقنية كرِسپَر. سوف تتعامل المجتمعات المختلفة حتما مع موضوع تنقيح السلالة الجرثومية وفق وجهات نظرها وتاريخها وقيم ثقافتها الفريدة. لدى بعض المؤلفين توقّع بأنّ تنقيح السلالة الجرثومية البشرية، خاصة التحسين الجيني، سيتمّ تبنّيه أوّلا في الدول الآسيوية مثل الصين واليابان والهند. الصين أرض خصبة بشكل خاصّ لأبحاث تنقيح الخط الجرثومي وتطويره. قاد علماؤها الطريق في استخدام تكنولوجيا كرِسپَر في عدة مجالات، بما في ذلك الإستخدامات الأولى في الكائنات غير البشريّة والأجنّة البشرية غير القابلة للحياة، ومن ثمّ المرضى من البشر.

ولكن بقدر ما يكون الأمر بعيد المنال، كما هو الحال حول الإتفاق الدولي بشأن تعديل الخط الجرثومي، فيجب أن نحاول ذلك. وحتى لو أملنا أنّ خطر التنقيح الجيني سوف يتفتت، يبدو المجتمع البشري وكأنّه مشكلة للأجيال القادمة وفرصه بعيده في ضوء التاريخ.

بمجرّد أن يتمّ إطلاق العنان لتكنولوجيا تغيير قواعد اللعبة في العالم، فإنّها تصبح كذلك من المستحيل احتوائها. الإندفاع الأعمى الى الأمام مع التقنيات الجديدة، يخلق مشاكل خاصّة به. على سبيل المثال، أدى السباق من أجل التفوق في التكنولوجيا النووية الى جهود ضخمة في مجال البحث والتطوير، وأعاد بشكل أساسي تشكيل النظام السياسي العالمي والعديد من جوانب حياة الناس، غالبا بطرق جعلتنا أقلّ أمانا. على عكس التكنولوجيا النووية، تمنحنا تقنية تنقيح الجينات الفرصة للحصول على معلومات مناقشة عامّة حول الكيفية التي نريد بها استخدام تقنية كرِسپَروقوتها على المدى البعيد؛ أي القدرة على التحكّم في مستقبل الحياة. ولكن إذا انتظرنا طويلا، فقد نجد أنّ مقاليد الأمور قد فلتت من أيدينا.

واحدة من السمات المميزة لجنسنا هي الدافع للإكتشاف، ودفع ما هو معروف وممكن بشكل مستمرّ. يسمح لنا التقدم في علوم الصواريخ بالسفر الى الفضاء واستكشاف الكواكب الأخرى، وكذلك استكشاف التطوّرات الحاصلة في فيزياء الجسيمات عن طريق القواعد الأساسية للمادة. وبنفس الطريقة، فإنّ التطوّرات في تنقيح الجينات ستمكّننا من إعادة كتابة لغة الحياة ذاتها، ووضعنا نحن في نقطة أقرب الى اكتساب سيطرة شبه كاملة على مصيرنا الجيني. وسويّا، يمكننا اختيار أفضل السبل لتسخير هذه التكنولوجيا. ببساطة، لا يوجد طريق للتخلص من هذه المعرفة الجديدة. لذلك يجب أن نفعل ذلك بحذر وبأقصى درجات الإحترام لما لا يمكن تصوره من القوة التي اصبحت في متناولنا.

بالنسبة لمعظم تاريخ جنسنا البشري، تعرّض البشر للتباطؤ، غالبا تحت ضغوط تطوّرية غير محسوسة يمارسها العالم الطبيعي. نجد أنفسنا الآن في موقف السيطرة والتركيز على شدّة تلك الضغوط. من هنا ستتطوّر الأمور أكثر من ذلك بكثير وأسرع ممّا اعتاد عليه جنسنا البشري وكوكبنا. من الصعب أنّ نتنبأ بالشكل الذي سيبدو عليه الجينوم البشري العادي لبضعة عقود فقط من الآن. من الذي سيقول كيف سيظهر جنسنا البشري وعالمنا خلال عدد قليل من مئات السنين، أو بضعة آلاف؟

إشتهر ألدوس هكسلي، الفيلسوف والكاتب الإنگليزي، بتخيّل مستقبل الطبقات الجينية في بلده على صفحات رواية تقشعّر لها الأبدان بعنوان *Brave New World*. نادرا ما تمّ تناول موضوع الخط الجرثومي كما يظهر في تنقيح الجينات، في وسائل الإعلام في الوقت الحاضر، دون وجود الكتاب والإشارة اليه بشكل مباشر او غير مباشر. لكنّ الواقع المرير كما تخيّله هِكسلي سيكون عام 2540. يبدو من غير المحتمل أن يكون عدم المساواة الجينية، هذا إذا كان ناتجا عن تنقيح السلالة الجرثومية، سيستغرق كلّ ذلك الوقت تقريبا ليتمّ ضبطه. لنفكّر فقط في جميع الطرق الأخرى، التي يمكن لتقنية كرِسپَر أن تعيد تعريف مجتمعنا بها، وانواعنا على مدى نصف ألف عام. إنّها ممارسة واقعية، على أقلّ تقدير.

العديد من هذه التغيّرات سيكون جيّدا، بشكل لا لبس فيه. توجد لدى كرِسپَر إمكانات لا تُصدّق لتحسين عالمنا. تخيلوا استخدام التنقيح الجيني لاستئصال أشدّ الأمراض الوراثية خطورة، مثلما أنتهى الجدري عن طريق التطعيم، وقد ينتهي شلل الأطفال قريبا. تخيلوا آلاف العلماء يستخدمون كرِسپَر لدراسة آفات مثل السرطان، والتوصّل الى علاجات جديدة فعّالة للغاية. تخيّلوا مزارعين ومربي ماشية وقادة العالم يحلون أزمة الجوع العالمية باستخدام المحاصيل المنتجة بواسطة كرِسپَر، والقادرة على مقاومة المناخ المتغيّر والطقس المتنوّع. يمكن أن تكون هذه السيناريوهات ضمن الوعود التي يمكن الوصول اليها أم لا، اعتمادا على الخيارات التي نُقدِم عليها في السنوات المقبلة. قليل من التقنيات بطبيعتها جيدة أو سيئة، وما يهمّ هو كيفية استخدامها. وعندما يتعلق الأمر بكرِسپَر، فإنّ إمكانات هذه التكنولوجيا الجديدة، الجيّدة والسيئة، محدودة فقط بخيالنا. أنا اعتقد اعتقادا راسخا أنّه يمكننا استخدامها لأغراض الخير وليس الشّر. لكنّني مدركة أيضا أنّ الأمر سيتطلب منّا تحديدا فرديّا وجماعيّا. لم نفعل شيئا كهذا من قبل، ولكن مرّة أخرى، لم تكن لدينا الأدوات اللازمة للقيام بذلك.

إنّ القدرة على التحكّم في المستقبل الجيني لجنسنا البشري رائعة ومرعبة في ذات الوقت. وقد يكون تحديد كيفية التعامل معها هو التحدي

الأكبر، الذي نواجهه مقارنة بأيّ وقت مضى. آمل واعتقد أنّنا سنكون على مستوى المهمة.

مصادر وملاحظات الفصل الثامن (ماذا ينتظرنا في المستقبل)
WHAT LIES AHEAD

Protein and *The article, published in the journal* 214
Cell: P. Liang et al., “CRISPR/ Cas9-Mediated Gene Editing
6 *Protein and Cell* in Human Tripronuclear Zygotes,”
(2015): 363-72.

“pressing need to further improve the fidelity and 215
Ibid. *specificity of the CRISPR/Cas9 platform”:*

had fully complied with existing regulations in 216
X. Zhai, V. Ng, and R. Lie, “No Ethical Divide *China:*
Between China and the West in Human Embryo Research,”
16 (2016): 116-20. *World Bioethics Developing*

partly because they had ethical objections to the 216
D. Cyranoski and S. Reardon, *experiments it described:*
“Chinese Scientists Genetically Modify Human Embryos,”
April 22, 2015. *News, Nature*

“the sort of deranged motivation that sometimes 216
G. Kolata, “Chinese *prompts people to do things”:*
Scientists Edit Genes of Human Embryos, Raising
April 23, 2015. *Times, New York* Concerns,”

*“strong stance against gene editing in, or gene*216
T. Friedmann et al., “ASGCT*modification of, human cells”:*
and JSGT Joint Position Statement on Human Genomic
23 (2015): 1282.*Molecular Therapy* Editing,”

*“a moratorium on any clinical application of gene*217
R. Jaenisch, “A*editing human embryos is critical”:*
Moratorium on Human Gene Editing to Treat Disease Is
April 23, 2015.*Time,*Critical,”

*“the Administration believes that altering the*217
J. Holdren, “A Note*human germline for clinical purposes”:*
on Genome Editing,” May 26, 2015,

www.whitehouse.gov/blog/2015/05/26/note-
genome-editing.

*the NIH would not provide governmental funding*217
Francis S. Collins, “Statement on NIH*for any research:*
Funding of Research Using Gene-Editing Technologies in
Human Embryos,” April 29, 2015, www.nih.gov/about-
nih/who-we-are/nih-director/statements/
statement-nih-funding-research-using-gene-editing-
technologies-human-embryos.

*genome editing as one of the six weapons of mass*217
J. R. Clapper, “Worldwide*destruction and proliferation:*
Threat Assessment of the US Intelligence Community,”
February 9, 2016,
www.dni.gov/files/documents/SASC_Unclassified_2016_ATA
_SFR_FINAL.pdf.

*“Research into gene-editing is not an option, it is a*218
J. Savulescu et al., “The Moral Imperative*moral necessity”:*
to Continue Gene Editing Research on Human Embryos,”
6 (2015): 476-79.*Protein and Cell*

*“the primary moral goal for today’s bioethics can*218
S. Pinker, “The Moral*be summarized in a single sentence”:*
August 1, 2015.*Boston Globe,* Imperative for Bioethics,”

*their statement on genetic modification of the*219
Hinxton Group,*human germline, the Hinxton Group:*
“Statement on Genome Editing Technologies and Human
Genetic Modification,” September 3, 2015, Germline
www.hinxtongroup.org/Hinxton2015_Statement.pdf.

*rumors that multiple other Chinese groups were*219
Cyranoski and Reardon,*already planning or performing:*
“Chinese Scientists.”

*scientists at the prestigious Francis Crick Institute*219
D. Cressey, A. Abbott, and H. Ledford, “UK*in London:*
Scientists Apply for License to Edit Genes in Human
September 18, 2015.*Nature News,* Embryos,”

For a complete*experts from a wide range of fields:* 221
list, see the National Academies of Sciences, Engineering,
and Medicine, “International Summit on Human Gene
Editing,” December 1-3, 2015,
www.nationalacademies.org/gene-editing/Gene -Edit-
Summit/index.htm.

*somewhere between two and ten novel DNA*223
I. Martincorena and P. J.*mutations creep into the genome:*
Campbell, “Somatic Mutation in Cancer and Normal Cells,”
34 (2015): 1483-89.*Science*

*Every person experiences roughly one million*223
: M. Porteus, “Therapeutic*mutations throughout the body*
Genome Editing of Hematopoietic Cells,” Presentation at
Inserm Workshop 239, CRISPR-Cas9: Breakthroughs and
Challenges, Bordeaux,

France, April 6-8, 2016.

*every single letter of the genome will have been*223
M. Lynch, “Rate, Molecular*mutated at least once:*
Spectrum, and Consequences of Human Mutation,”
Academy of Sciences of the Proceedings of the National
107 (2010): 961-68.*United States of America*

*“Genetic editing would be a droplet in the*223
S. Pinker in P.*maelstrom of naturally churning genomes”:*
Skerrett, “Experts Debate: Are We Playing with Fire When
November 17, 2015.*STAT News,* Human Genes?,” We Edit

*research in mice has demonstrated that eggs and*224
Q. Zhou et al.,*sperm can be grown in the laboratory:*
“Complete Meiosis from Embryonic Stem Cell-Derived
18 (2016): 330-40; K.*Cell Stem Cell* In Vitro,” Germ Cells
Generation of Fertile Morohaku et al., “Complete In Vitro
*Proceedings*Oocytes from Mouse Primordial Germ Cells,”

of the National Academy of Sciences of the United States of 113 (2016): 9021-26.*America*

*make the resulting human immune to HIV but*224
J. K. Lim et al.,*more susceptible to the West Nile virus:*
“CCR5 Deficiency Is a Risk Factor for Early Clinical
West Nile Virus Infection but Not for Manifestations of
201*Journal of Infectious Diseases* Viral Transmission,”
(2010): 178-85.

*rid them of the disease but also deprive them of*224
M. Aidoo et al.,*the mutation’s protection against malaria:*
“Protective Effects of the Sickle Cell Gene Against Malaria
359 (2002): 1311-12.*Lancet* and Mortality,” Morbidity

*people who carry one copy of the mutated gene*225
E. M. Poolman and A. P. Galvani,*that causes cystic fibrosis:*
“Evaluating Candidate Agents of Selective Pressure for
4 (2007): 91-*Journal of the Royal Society* Cystic Fibrosis,”
98.

*Even gene variants implicated in*225
neurodegenerative diseases like Alzheimer’s may have
*New England*E. S. Lander, “Brave New Genome,” *benefits:*
(2015): 5-8. 373*Journal of Medicine*

*“The notion that we need complete knowledge of*225
G. Church, “Should Heritable*the whole human genome”:*
*Wall Street Journal,*Gene Editing Be Used on Humans?,”
April 10, 2016.

*2016 Pew Research poll found that 50 percent of*227
C. Funk, B. Kennedy, and *adults in the U.S. oppose the idea:*
U.S. Public Opinion on the Future Use of Gene E. P. Sciupac,
(Washington, DC: Pew Research Center, 2016); *Editing*
"Genetic Modifications for Babies," Pew Research Center,
January 28, 2015, www.pewinternet.org/2015/01/29/public-and-scientists-views-on-science-and-society/pi_2015-01-29_science-and-society-03-25.

*others welcome human involvement in the works*227
D. Carroll and R. A. Charo, *of nature as long as the goals:*
"The Societal Opportunities and Challenges of Genome
16 (2015): 242-50. *Genome Biology* Editing,"

*"Evolution has been working toward optimizing*227
Skerrett, *the human genome for 3.85 billion years":*
"Experts Debate."

*"the human genome underlies the fundamental*229
United Nations *unity of all members of the human family":*
Educational, Scientific and Cultural Organization,
Declaration on the Human Genome and Human "Universal
Rights," November 11, 1997,
www.unesco.org/new/en/social-and-human
sciences/themes/bioethics/human-genome-and-human-rights/.

*"jeopardize the inherent and therefore equal*229
United *dignity of all human beings and renew eugenics":*
Nations Educational, Scientific and Cultural Organization,

of the IBC on Updating Its Reflection on the “Report October 2, 2015, Human Genome and Human Rights,” http://unesdoc.unesco.org/images/0023/002332/233258E.pdf.

G.*Some bioethicists have voiced similar concerns:* 229 Annas, “Viewpoint: Scientists Should Not Edit Genomes of Human Embryos,” April 30, 2015, www.bu.edu/sph/2015/04/30/ scientists-should-not-edit-genomes-of-human-embryos/.

*Recent gene therapies that have hit the market*231 E. C. Hayden, “Promising Gene*come with a price tag: Nature News,*Therapies Pose Million-Dollar Conundrum,” June 15,

2016; S. H. Orkin and P. Reilly, “Medicine: Paying for 352 (2016):*Science* Future Success in Gene Therapy,” 1059-61.

T.*As disability-rights advocates have pointed out:* 233 Shakespeare, “Gene Editing: Heed Disability Views,” 527 (2015): 446.*Nature*

*as it was originally*eugenic, *That’s because* 234 C. J. Epstein, “Is Modern*defined, means “well-born”:* 5*Genetics in Medicine* Genetics the New Eugenics?,” (2003): 469-75.

*“Anyone who has to actually face the reality of one*234 E. C. Hayden, “Should You Edit Your*of these diseases”:*

February 23, 2016.*Nature News,* Children’s Genes?,”

*current government regulations on the topic are*235
M. Araki and T. *variable:*
Ishii, “International Regulatory Landscape and Integration of Corrective Genome Editing into In Vitro Fertilization,” 12 (2014): 108-19.*Reproductive Biology and Endocrinology*

*“which result in modifications to the subject’s*236
R. Isasi, E. Kleiderman, and B.*germline genetic identity”:*
*Science*M. Knoppers, “Editing Policy to Fit the Genome?,” 351 (2016): 337-39.

*“in which a human embryo is intentionally created*237
I. G. Cohen and E. Y. Adashi, “The FDA Is*or modified”:*
353 (2016): 545-*Science* Prohibited from Going Germline,” 46.

*Medical tourists have already spent millions of*237
D.B.H. Mathews et al., “CRISPR: A Path Through*dollars:*
527 (2015): 159-61.*Nature* the Thicket,”

*gene therapy treatments to increase muscle mass*238
A. Regalado, “A Tale of Do-It-Yourself*and lengthen lifespan:*
October 14, 2015.*MIT Technology Review,* Gene Therapy,”

G. O. Schaefer, “The*Some authors have predicted:* 238
Future of Genetic Enhancement Is Not in the West,”
August 1, 2016.*Conversation,*

الخاتمة

البداية (The Beginning)

شرعت بالتفكير في كتابة هذه الخاتمة وأنا في طريقي بالطائرة عائدة الى منزلي بعد حضور الدورة السنوية الثانية لمختبر مدينة كولد سپرِنگ هاربُر في ولاية نويورك. كان موضوع المؤتمر هو ثورة التنقيح الجيني، التي احدثها كرِسپَر. تضمّنت ملخصات المؤتمر في جهاز الكومپيوتر الخاص بي، جميع الأبحاث العلمية التي تمّ تقديمها، الى جانب الملاحظات عن المناقشات العديدة، التي اجريتها مع بعض المشاركين في الإجتماع، الذين بلغ عددهم 415 من الباحثين فقط من المختبرات الأكاديمية والشركات، وأيضا الأطباء والصحفيين والمحررين والمستثمرين، والأشخاص المصابين باضطرابات وراثية. لقد رأيت مزيجا مشابها من الأشخاص في العديد من الندوات، التي قدّمتها في مختلف الجامعات والموسسات على مدى السنوات القليلة الماضية. هذه المجموعات عبارة عن مقطع عرضي من اصحاب المصلحة، الذين سيتأثرون بتقنيات تنقيح الجينات والذين سيساعدون في تشكيل استخداماتها المستقبلية.

قابلت حين كنت في مدينة كولد سپرِنگ طالبة، يبدو أنّها حامل، وقدّمت نفسها إليّ وسألت إن كنت اعتبر نفسي عالمة وأمّا تعيش في خضمّ ثورة كرِسپَر. فكّرت في المسافة المجازية التي قطعتها، وكان لا بُدّ من الضحك أوّلا قبل أن اعطي جوابي.

كانت رحلتي تشبه ركوب Roller-Coaster، التي لم استطع في البداية تخيّل الإلتواءات والمنعطفات فيها. لقد اختبرت بهجة الإكتشاف

الخالصة، التي سمّاها الفيزيائي رِچَرد فاينمَن "متعة اكتشاف الأشياء". لقد تعجّبت وأنا اشارك إبني من الطرق التي تبرمج فيها البكتريا نفسها حيث تقوم الپروتينات مقام الحرّاس المسلحين، الذي يتعرّفون على الفايروس الغازي ويدمّرونه. لقد استمتعت بكوني طالبة مرّة أخرى، والتعرّف على القضايا المختلفة المتعلقة بالتنمية البشرية والطبيّة والإجتماعية والأخلاقية والسياسية، قدر تعلقها بالتكاثر البشري. لقد أعدت اكتشاف شخص متميز أنا متزوجة منه؛ شريك حكيم وداعم وحاذق. إكتشفت تنوع قدراته في عدة جوانب، من إدارة مختبر ابحاث على مستوى عالمي الى مساعدة ابننا في أحدث محاولاته لبناء الصواريخ، الى اعداد المستندات القانونية المقدّمة الى مكتب براءات الأختراع والعلامات التجارية الأمريكية. هذا الى جانب قدراته في المطبخ، لاعداد فطر Quesadilla ذي المذاق الرائع في طبخة Chianti.

على مدى السنوات الأربع الماضية، وفي الواقع طول مسيرتي المهنية، كان لي امتياز وشرف العمل مع إفضل وأكثر العلماء اللامعين في العالم. في مختبري الخاص، كنت محظوظة بشكل لا يُصدّق للإستفادة من العمل الجادّ والتفاني مع عدد لا يُحصى من الطلاب والباحثين في مرحلة ما بعد الدكتوراه وعلماء متخصصين من الزملاء مثل بلَيك وايدِنهَفت ورَيچِل هوراوِتز ومارتِن جِنك وشريكي في اعداد هذا الكتاب، سام ستيرِنبَرگ، الذين كانوا في الواقع يقومون ويشرفون على اجراء التجارب على أساس يومي. وخارج مختبري، سُررت بفرص العمل مع النجوم البارزين في العلوم مثل العالم پول بَيرگ والعالم دَيفِد بَلتيمور، اللذين ساعدا في توجيه سعينا لبدء محادثة عامة حول الآثار المترتبة على تعديل الجينات. كما لا بُدّ من الإشادة بجهود متعاونين آخرين، هما جِل پانفيلد وإيمانويل شارپِنييه، اللتين تحدّيتاني لمتابعة طرق جديدة للبحث.

بطبيعة الحال، وفي حين أنّ التعاون يشحذ عجلات البحث العلمي، غالبا ما تكون المنافسة هي الوقود الذي يشغّل المحرّكات. المنافسات السليمة جزء طبيعي من العملية العلمية، وقد غذت العديد من اعظم

الإكتشافات البشرية. ولكن في بعض الأحيان أذهلني مدى شدّة المنافسة في دراسة تقنية كرِسپَر وتطبيقاتها، والى أيّ مدى تحولت هذه التقنية في غضون سنوات، لتصبح مجالا عالميا يمسّ عمليا أيّ باحث يدرس علم الأحياء.

إنّ قطبي العلم المزدوجين وهما التعاون والمنافسة، قد حدّدا حياتي المهنية وشكّلا شخصيتي. على مدى نصف العقد الماضي على وجه الخصوص، اختبرت سلسلة العلاقات الإنسانية، من صداقات عميقة لخيانات مزعجة. علمتني هذه اللقاءات اشياء عن ذاتي واظهرت لي أنّه يجب على البشر اختيار ما إذا كانوا يتحكّمون بتطلعاتهم الخاصّة أو تتحكّم هي بهم.

لقد اصبحت أيضا اقدّر أهمية الخروج من منطقة الراحة ومناقشة العلم مع اشخاص متخصصين خارج حدود بلدي. يُنظر الى العلماء بعدم ثقة متزايدة من قبل الجمهور المتشكّك في مساهماتهم في المجتمع. وهذا يعني التشكك في قوة العلم لوصف العالم وتحسينه. عندما يرفض الناس الإعتراف بتغيّر المناخ، ويرفضون برامج تطعيم الأطفال بانواع اللقاحات، أو الإصرار على أنّ الكائنات المعدّلة وراثيا غير صالحة للإستهلاك البشري، فهذا لا يُشير فقط الى جهلهم بالعلم، ولكن ايضا الى انقطاع الإتصال بين العلماء والجمهور. يمكن قول الشيء نفسه عن حركات الإحتجاج ضدّ كرِسپَر، التي ظهرت بالفعل في فرنسا وسويسرا لشجب هذا الإحتمال لتكوين "أطفال معدّلين وراثيا". ما لم نتمكّن من الوصول الى هؤلاء الأشخاص وغيرهم ممّن يشاركونهم هذا الإعتقاد، سوف ينتشر عدم الثقة هذا ويعمّ، (خاصّة حين يُصبغ الموضوع بصبغة سياسية).

العلماء مسؤولون جزئيا عن هذا الإنهيار في التواصل. واجهت صعوبة في اخراج نفسي من المختبر للحديث عن الآثار المترتبة على استخدام تقنية كرِسپَر، واتمنى أحيانا أنْ أكون قد فعلت ذلك في وقت مبكّر. بدأت أشعر بقوة أنّنا نحن الذين نمارس العلم ملزمون بالمشاركة بنشاط في المناقشات حول استخدام العلوم والإبتكارات. نحن نعيش في لحظة أصبح العلم فيها عالميا، حيث يتمّ توزيع المواد والكواشف المركزية Materials

and Reagents من قبل المستوردين، وحيث اصبح الوصول الى البيانات المنشورة أسهل من أيّ وقت مضى. نحن بحاجة الى التأكّد من أنّ المعرفة تتدفق بحرية Knowledge Flows Just as Freely بين العلماء والجمهور، كما هو الحال بين الباحثين انفسهم.

بالنظر الى مدى جذرية الآثار المترتبة على تعديل الجينات الخاصة بجنسنا البشري وكوكبنا، فإنّ فتح خطوط الإتصال بين العلم والجمهور، لم يكن أكثر أهمية ممّا هو عليه الآن. لقد ولّت الأيام التي تشكّلت فيها الحياة حصريا من خلال قوى التطوّر الراكدة. نحن نقف على اعتاب حقبة جديدة، حقبة سنكون فيها سلطة أساسية على التركيب الجيني للحياة وكلّ ما فيها من حيوية ناجمة عن عوامل متنوعة. في الواقع، لقد حللنا بالفعل محلّ نظام الصمّ والبكم والعمى، الذي شكّل المادة الوراثية على كوكبنا لعصور متقادمة، واستبداله بنظام واع ومقصود ومتطوّر بتوجيه الإنسان.

ونظرا لأنّنا غير مستعدّين لمثل هذه المسؤولية الهائلة، فليس عندي شكّ بأنّنا لا يمكن أن نتجنّب ذلك. إذا كان التحكّم في مصيرنا الجيني هو فكرة مرعبة، فيجب أن نفكّر في عواقب امتلاك هذه القوة وكيف يمكن السيطرة عليها. سيكون ذلك مرعبا حقا، ولا يمكن تصوره Truly Terrifying - Truly Unthinkable.

يجب علينا كسر الحواجز، التي عزلت في السابق العلوم عن الجمهور وشجّعت عدم الثقة بها وما نتج عنه من انتشار الجهل بدون رادع. إذا كان هناك شيء يمنع الإنسان من الصعود الى التحدي العالي، سيكون هذا هو الحاجز الأوّل.

آمل بقوة أن أتمكن من تحفيز الجيل القادم من العلماء للإنخراط بشكل أكثر عمقا وانفتاحا على الجمهور وأفضل ممّا فعل جيلي، وأنّهم سوف يتبنون روح "المنافسة دون إملاء" عندما يتعلق الأمر بتحديد كيفية نشر العلوم والتكنولوجيا. يمكن للعلماء، بهذه الطريقة، المساعدة في اعادة بناء ثقة الجمهور بنا.

هناك علامات تشير الى التقدّم في هذا المضمار. في السنوات الأخيرة، أتاحت حركة الوصول المفتوح للعديد من المقالات العلمية الى الجمهور مجانا. كما ازداد التحوّل نحو الدورات التدريبية عبر الإنترنت لإمكانية تحقيق تعليم الطلاب من جميع الأعمار حول العالم. هذه الإتجاهات إيجابية ويجب القيام بها بشكل أكثر. تحتاج المؤسسات التعليمية الى إعادة التفكير في كيفية تعليم الطلاب لتطبيق معارفهم لحلّ المشاكل المجتمعيّة. أنا أعمل على تشجيع جامعتي، وهي إحدى الجامعات الحكومية الرائدة في العالم على تنظيم اجتماعات ودورات دراسية متعددة التخصصات والمشاريع البحثية. من خلال خلق الفرص للعلماء والكتّاب وعلماء النفس والمؤرخين وعلماء السياسة وعلماء الأخلاق والإقتصاد وغيرهم، يمكن العمل معا بشأن مشاكل العالم الحقيقية، وأنّ نعزّز قدراتنا الجماعية لشرح بحوثنا وتخصّصاتنا لغير المتخصّصين. أنا اعتقد أنّ هذا بدوره سيدعو الطلاب الى التفكير على نطاق أوسع في مجالات الخبرة وتعلم كيفية تطبيق المعرفة على حلّ المشكلات. من الصعب دائما تنفيذ الأفكار بدلا من صياغتها، لكنّني أشعر بتزايد الإهتمام بمثل هذه المبادرات متعددة التخصّصات بين زملائي. وبطرق غريبة، قد تساعد تقنية كرِسپَر في إثارة هذه الأمور والجهود بسبب المجالات العديدة، التي تمسّها في جوانب العلوم والأخلاق والإقتصاد وعلم الإجتماع والبيئة والتطوّر.

يجب على جميع العلماء، بغضّ النظر عن الإنضباط، أن يكونوا مستعدين لمواجهة أوسع بخصوص نتائج أعمالنا، وأنّنا بحاجة الى التواصل بخصوص جوانبها الأكثر تفصيلا. تمّ التذكير بهذا خلال مأدبة غداء حديثة حضرتها مع بعض أعظم خبراء التكنولوجيا في وادي السِلِكون. قال واحد منهم،"إعطوني 10 الى 20 مليون دولارا وفريق ذكي، ويمكننا حلّ أيّ تحدّ هندسي خلال وقت قصير. من الواضح أنّ هذا الشخص يعرف شيئا أو شيئين عن حلّ المشكلات التكنولوجية، وتشهد على ذلك سلسلة طويلة من النجاحات في هذا الميدان. ولكن من المفارقات، نهج ما لم ينتج عنه تنقيح الجينات القائم على تكنولوجيا كرِسپَر، المستوحاة من البحث المدفوع بالفضول بصدد الظواهر الطبيعية. لم تتطلب التكنولوجيا التي انتهينا من

إنشائها ما يقرب من 10- 20 مليون دولارا لتطويرها، لكنّها تطلبت الفهم الشامل لكيمياء وبايولوجيا المناعة التكيّفية للبكتريا، وهي موضوع قد يبدو غير مرتبط كليّا بتعديل الجينات. هذا مجرّد مثال واحد على أهمية البحث الأساسي، أي السعي وراء العلم من أجل فهم عالمنا الطبيعي، واهميته في تطوير التقنيات الجديدة. الطبيعة بعد كلّ شيء لديها وقت اطول بكثير من البشر لإجراء التجارب!

إذا كانت هناك نقطة رئيسية واحدة آمل أن يستوعبها القرّاء من هذا الكتاب، وهي أنّ البشر بحاجة الى مواصلة اكتشاف العالم من حولنا من خلال البحث العلمي المفتوح. ما كان لعجائب عقار البِنسَلين أن يتمّ اكتشافها لو لم يكن الگزندَر فلِمِنگ قد اجرى تجاربه البسطة على بكتريا التكوّرات العنقودية *Staphylococci* Bacteria . أبحاث الحمض النووي المؤتلف Recombinant DNA، وهي أساس البايولوجيا الزيئية الحديثة، أصبحت ممكنة فقط من خلال عزل إنزيمات تقطيع الحمض النووي ونسخها من البكتريا المحبة للحرارة والأمعاء. كما أنّ تسلسل الحمض النووي تطلب تجارب سريعة على الخصائص الرائعة للبكتريا التي تتواجد في الينابيع الساخنة. ما كان بمقدورنا، أنا وزملائي، أن نصنع أبدا أداة لتعديل الجينات لو لم نتعامل مع السؤال الأكثر جوهريّة، حول كيفية محاربة البكتريا للعدوى الفايروسية.

قصة كرِسپَر هي تذكير بأنّ الإختراقات Breakthroughs يمكن أن تأتي من أماكن غير متوقعة، وأنّه من المهم السماح للرغبة في الفهم أن يملي على الطبيعة الطريق الى الأمام. ولكنّ القصة ذاتها تذكير للعلماء والناس العاديين على حدّ سواء، بتحمل مسؤولية هائلة للعملية العلمية ومخرجاتها Scientific Process and Its Outputs. يجب أن نستمرّ في دعم النتائج الجديدة في جميع مجالات العلم، ويجب علينا أن نحتضن بجدّ واجتهاد ممارسة قيادتنا لهذه الإكتشافات. وكما يوضح التاريخ بشكل لا لبس فيه، إنّ عدم استعدادنا للتقدم العلمي لا يعني أنّه لن يحدث. في كلّ مرّة

نكشف فيها عن أحد أسرار الطبيعة، فهذا يشير الى نهاية تجربة واحدة، وبداية العديد من التجارب الأخرى.

مصادر وملاحظات الخاتمة (البداية)
The Beginning

*protest movements against CRISPR that have*243
Alliance Vita, “Stop Bebe GM: Une*already sprung up:*
Campagne Citoyenne D’alerte sur CRISPR-Cas9,”
www.allian cevita.org/2016/05/stop-bebe-ogm-une-
campagne-citoyenne-dalerte-sur-crispr-cas9/; P. Knoepfler,
“First Anti-CRISPR Political Campaign Is Born in Europe,”
(blog), June 2, 2016,*The Niche*
www.ipscell.com/2016/06/first-anti-crispr-political
campaign-is-born-in-europe/.